

Enfoque
global de
la diabetes

VADEMECUM

changing
diabetes®



Novo Nordisk Pharma, S.A.
Via de los Poblados, 3
Parque Empresarial Cristalia
Edificio 6 - 3ª Planta
28033 Madrid

Tel. +34 913 349 800
Fax +34 913 349 820

www.novonordisk.es



MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Manual de endocrinología y nutrición

AUTORES:

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

MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

ES/CA/0113/0030



Agujas

novofine® 32G
(0,23 mm x 6 mm)
CN: 305966.4



novofine® Autocover® 30G
(0,30 mm x 8 mm)
CN: 305967.1



Antidiabético oral

NovoNorm® 0,5 mg / 1 mg / 2 mg
(repaglinida)



CN: 717702.9



CN: 717769.2



CN: 718635.9

Glucagón

GlucaGen® Hypokit

CN: 965616.4



Análogos de GLP1

Victoza® una vez al día.
Esquema simple de inicio
y mantenimiento:

Comenzar con **0,6 mg**
una vez al día
al menos durante
un semana¹

Mantenimiento con **1,2 mg**
una vez al día¹

Es posible aumentar la dosis
a 1,8 mg para lograr
así una mejora del control
glucémico en algunos pacientes

Victoza® puede utilizarse
en combinación con
las siguientes terapias:

Terapia	Consideraciones
Metformina	No es necesario el ajuste de dosis de metformina y/o tiazolidindiona ¹
Metformina + tiazolidindiona	
Sulfonilurea	Puede ser necesaria la reducción de la dosis de sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia ¹
Metformina + Sulfonilurea	

¹Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg.¹

¹Ficha Técnica

Análogos de insulina

Basal (insulina detemir)

Levemir® InnoLet®
(insulina detemir)
CN: 656056.3

Levemir® FlexPen®
(insulina detemir)
CN: 813576.9



Rápida (insulina aspart)

NovoRapid® FlexPen®
(insulina aspart)
CN: 656774.6



Mezclas (insulina aspart bifásica)

NovoMix® 30
30% insulina aspart
70% insulina aspart
protamina

NovoMix® 30 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 656773.9



NovoMix® 50
50% insulina aspart
50% insulina aspart
protamina

NovoMix® 50 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 661527.0



NovoMix® 70
70% insulina aspart
30% insulina aspart
protamina

NovoMix® 70 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 661528.7



Enfoque
global de
la diabetes

VADEMECUM

changing
diabetes®



Novo Nordisk Pharma, S.A.
Via de los Poblados, 3
Parque Empresarial Cristalia
Edificio 6 - 3ª Planta
28033 Madrid

Tel. +34 913 349 800
Fax +34 913 349 820

www.novonordisk.es



MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Manual de endocrinología y nutrición

MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

ES/CA/0113/0030

AUTORES:

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



Agujas

novofine® 32G
(0,23 mm x 6 mm)
CN: 305966.4



novofine® Autocover® 30G
(0,30 mm x 8 mm)
CN: 305967.1



Antidiabético oral

NovoNorm® 0,5 mg / 1 mg / 2 mg
(repaglinida)



CN: 717702.9



CN: 717769.2



CN: 718635.9

Glucagón

GlucaGen® Hypokit

CN: 965616.4



Análogos de GLP1

Victoza® una vez al día.
Esquema simple de inicio
y mantenimiento:

Comenzar con **0,6 mg**
una vez al día
al menos durante
un semana¹

Mantenimiento con **1,2 mg**
una vez al día¹

Es posible aumentar la dosis
a 1,8 mg para lograr
así una mejora del control
glucémico en algunos pacientes

Victoza® puede utilizarse
en combinación con
las siguientes terapias:

Terapia	Consideraciones
Metformina	No es necesario el ajuste de dosis de metformina y/o tiazolidindiona ¹
Metformina + tiazolidindiona	
Sulfonilurea	Puede ser necesaria la reducción de la dosis de sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia ¹
Metformina + Sulfonilurea	

¹Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg.¹

¹Ficha Técnica

Análogos de insulina

Basal (insulina detemir)

Levemir® InnoLet®
(insulina detemir)
CN: 656056.3

Levemir® FlexPen®
(insulina detemir)
CN: 813576.9



Rápida (insulina aspart)

NovoRapid® FlexPen®
(insulina aspart)
CN: 656774.6



Mezclas (insulina aspart bifásica)

NovoMix® 30
30% insulina aspart
70% insulina aspart
protamina

NovoMix® 30 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 656773.9



NovoMix® 50
50% insulina aspart
50% insulina aspart
protamina

NovoMix® 50 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 661527.0



NovoMix® 70
70% insulina aspart
30% insulina aspart
protamina

NovoMix® 70 FlexPen®
(insulina aspart bifásica)
CN: 661528.7



MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

COORDINADOR:

Botella Carretero, José Ignacio

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn).

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

AUTORES

(por orden alfabético):

Álvarez Blasco, Francisco

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas
(CIBERdem).

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Antón Bravo, Teresa

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

Beato Víbora, Pilar Isabel

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Botella Carretero, José Ignacio

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

CIBER de fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn).

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Cabanillas López, María de la O

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Llerena -Zafra.

Cánovas Gaillemín, Bárbara

Médico Adjunto.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

García Romero de Tejada, Gema

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Luque Ramírez, Manuel

Facultativo Especialista de Área.
Tutor de Residentes de Endocrinología y Nutrición.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas
(CIBERdem).
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Martín Timón, Icíar

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Cruz Roja San José y Santa Adela. Madrid.

Martínez Bermejo, Elena

Médico Adjunto.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Peralta Watt, María

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.

Pinés Corrales, Pedro José

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Roa Llamazares, Carlos

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Santa Bárbara de Puertollano. Ciudad Real.

Sánchez Marcos, Ana Isabel

Médico Adjunto.
Profesora Asociada en CC. Salud de la Universidad de Salamanca.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Sanchón Rodríguez, Raúl

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Infanta Cristina de Parla. Madrid.

Valero González, Miguel Ángel

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.
Toledo.

S.V.P. Núm: 122/07/-L-CM
Depósito legal:
ISBN: 84-695-7223-7

PRÓLOGO

En memoria del Dr. César Varela Dacosta.

Es un orgullo a la vez que una gran satisfacción poder presentar esta cuarta edición del Manual de Endocrinología y Nutrición, que es resultado de la gran profesionalidad y de la vocación docente de todos los autores, todos compañeros y amigos. Pero esta ocasión es aún más emotiva por el reciente fallecimiento del que fuera nuestro tutor de residentes en el Hospital Universitario Ramón y Cajal cuando arrancó la primera edición de esta obra. Nuestro compañero, tutor y maestro, el Dr. César Varela, hizo posible con su apoyo incondicional, no solo el inicio de este manual, sino el espíritu que se encuentra en el trasfondo del mismo: una herramienta práctica y resolutive para el manejo del paciente con patología endocrinológica. Ha sido unánime por parte de todos los autores la decisión de que esta cuarta edición del Manual de Endocrinología y Nutrición sea dedicada al Dr. César Varela, quien tanto ha aportado a la Endocrinología española y quien dejó una huella imborrable en todos los que le conocimos, la mayoría residentes suyos, y a los que de una forma u otra supo inculcarnos las vertientes docente e investigadora de nuestra profesión. Gracias César.

José Ignacio Botella Carretero

ÍNDICE

SECCIÓN I. DIABETOLOGÍA.

• Epidemiología, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus.	13
– Concepto y epidemiología	13
– Diagnóstico de diabetes	13
– Clasificación	13
• Complicaciones agudas	19
– Cetoacidosis diabética	19
– Estado hiperglucémico hiperosmolar	25
– Hiperglucemia aislada	26
– Hipoglucemia	27
• Complicaciones crónicas.	30
– Generalidades	30
– Nefropatía diabética	31
– Retinopatía diabética	34
– Neuropatía diabética	37
– Complicaciones crónicas macrovasculares	40
– Pie diabético	43
• Tratamiento	47
– Dieta y ejercicio	47
– Tratamiento farmacológico	52
– Insulinoterapia	62
– Objetivos de control	72
• Diabetes gestacional	76
– Concepto	76
– Diagnóstico	77
– Tratamiento	79
– Complicaciones	82
– Pronóstico	84

SECCIÓN II. ENDOCRINOLOGÍA.

• Patología hipofisaria	89
– Hipopituitarismo	89
– Hiperprolactinemia	96
– Acromegalia	102
– Masas hipofisarias	107
– Diabetes insípida	112
– Secreción inadecuada de vasopresina	118
• Patología del crecimiento y de las gónadas	123
– Hipocrecimientos	123
– Pubertad normal	135
– Pubertad precoz	135
– Retraso puberal	140
– Hipogonadismo e infertilidad masculina	147
– Ginecomastia	156
– Hipogonadismo, amenorrea e infertilidad femenina	163
• Patología suprarrenal	175
– Hirsutismo y virilización	175
– Insuficiencia suprarrenal	199
– Síndrome de Cushing	212
– Hiperaldosteronismos	234
– Feocromocitoma	242
– Incidentaloma y carcinoma	259
• Patología del tiroides	271
– Bocio	271
– Hipotiroidismo	275
– Hipertiroidismo	285
– Nódulo y cáncer de tiroides	298
– Tiroiditis	317
• Patología ósea y metabolismo cálcico	326
– Introducción	326
– Hipercalcemia	329
– Hipocalcemia	342
– Osteoporosis	352

- **Hipoglucemias** **363**
 - Clasificación y diagnóstico diferencial 363
 - Insulinoma 376
- **Patología endocrina múltiple y tumores neuroendocrinos** **382**
 - Tumores carcinoides 382
 - Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) 387
 - Neoplasia endocrina múltiple 394
 - Síndromes poliglandulares autoinmunes 401

SECCIÓN III. NUTRICIÓN.

- **Dislipemia** **409**
 - Introducción y diagnóstico 409
 - Niveles de intervención 409
 - Tratamiento 413
- **Obesidad** **421**
 - Introducción y clasificación 421
 - Terapia no farmacológica. 422
 - Terapia farmacológica y otras no quirúrgicas 425
 - Cirugía bariátrica 427
- **Nutrición clínica** **433**
 - Valoración nutricional 433
 - Nutrición enteral 450
 - Nutrición parenteral 467
 - Nutrición en situaciones especiales 479
 - Vitaminas y oligoelementos 488

SECCIÓN I. DIABETOLOGÍA

EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIABETES MELLITUS

Beato P, Cabanillas M

1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por una hiperglucemia debida a un defecto en la secreción o en la acción de la insulina.

La prevalencia de la diabetes mellitus está alcanzado proporciones endémicas. Según la *International Diabetes Federation (IDF)*, la prevalencia de diabetes mellitus en 2011 era de 366 millones y se prevé que en 2030 la prevalencia alcance los 552 millones. Puesto que la diabetes es una enfermedad crónica que conlleva el desarrollo de complicaciones crónicas macrovasculares y microvasculares, las consecuencias socio-sanitarias del aumento en su prevalencia son enormes.

2. DIAGNÓSTICO DE DIABETES.

Los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son los siguientes:

CRITERIOS DIAGNOSTICOS (ADA)
DIABETES MELLITUS
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$. • Glucemia plasmática ≥ 126 mg/dl en ayunas. • Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g. • Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día en pacientes con síntomas clásicos de diabetes. <p>*Los tres primeros criterios, en ausencia de descompensación hiperglucémica franca, deben confirmarse una segunda vez.</p>
GLUCOSA EN AYUNAS ALTERADA
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia plasmática entre 100 y 125 mg/dl en ayunas.

INTOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

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

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) refleja el grado de hiperglucemia en las 10-12 semanas previas a su determinación. La utilización de la hemoglobina glicosilada como criterio para el diagnóstico de diabetes ha sido recientemente recomendada por un consenso internacional e incorporada por la ADA. Puede usarse el nivel de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5% como criterio diagnóstico siempre que el ensayo para su determinación esté certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*.

Tanto la glucosa alterada en ayunas como la intolerancia oral a la glucosa y la HbA1c entre 5,7 y 6,4% son situaciones que predisponen al desarrollo de diabetes..

3. CLASIFICACIÓN.

La gran mayoría de los casos de diabetes se engloban en dos grandes grupos: la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2. Las otras formas de diabetes mellitus son menos frecuentes.

DIABETES MELLITUS TIPO 1.

Representa el 10% de los casos de diabetes. Sus picos de incidencia están entre los 4 y 6 años y entre los 10 y 14 años, si bien la diabetes mellitus tipo 1 puede diagnosticarse en cualquier edad y más de un 50% de los pacientes se diagnostica en la edad adulta. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 ha ido en aumento en todo el mundo en las tres últimas décadas, con un incremento anual de un 3%. Estos cambios son demasiado rápidos como para ser atribuidos a factores genéticos y deben explicarse en base a factores ambientales aún no aclarados.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

- Diabetes mellitus tipo 1:
 - Autoinmune.
 - Idiopática.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Diabetes debida a defectos genéticos en la función de la célula β (MODY).
- Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica.
- Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis.
- Endocrinopatías: acromegalia, Cushing, feocromocitoma, hipertiroidismo, glucagonoma, somatostatina, aldosteronoma.
- Fármacos: glucocorticoides, diazóxido, tiazidas, α -interferón, agonistas β -adrenérgicos, pentamidina, tacrolimus, ciclosporina.
- Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus.
- Diabetes gestacional.

La patogenia de la diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por una destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos, que conduce a un déficit absoluto en la secreción de la insulina. En la patogenia de la diabetes mellitus tipo 1 intervienen factores genéticos y ambientales que disparan el proceso autoinmune. Entre los factores ambientales se han implicado aspectos dietéticos, como la introducción precoz de la leche de vaca o el gluten en la dieta, así como aspectos relacionados con infecciones virales, principalmente infecciones por Enterovirus. La predisposición genética para la diabetes mellitus tipo 1 se explica, en un 50%, por genes localizados en el complejo HLA (*Human Leucocyte Antigen*), situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21). Los alelos que se han relacionado principalmente con aumento de riesgo de diabetes tipo 1 son el HLA DQA1*0501-DQB1*0201, relacionado con DR3 y el HLA DQA1*0301-DQB1*0302, relacionado con DR4, presentes en la mayoría de los

pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de origen caucásico. Las moléculas HLA se expresan en la superficie de los macrófagos y actúan como presentadoras de los antígenos. De este modo, los antígenos son presentados a los linfocitos T citotóxicos, que son los efectores de la respuesta autoinmune contra la célula β . El proceso autoinmune se inicia años antes de que se desarrollen los síntomas. En la circulación se detectan varios anticuerpos que son marcadores del proceso destructivo autoinmune. Recientemente se ha descrito el anticuerpo frente al transportador celular de Zn 8 (ZnT8), si bien su determinación no se ha incorporado aún a la clínica en la mayoría de los centros.

ANTICUERPOS PANCRÉATICOS	
Anticuerpos frente a las células de los islotes.	ICA
Anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico.	GAD
Anticuerpos antiinsulina.	AAI
Anticuerpos frente a la tirosín-fosfatasa de los islotes pancreáticos.	IA-2
Anticuerpos frente al transportador celular de Zn 8.	ZnT8

Los síntomas de hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y astenia. Si el paciente no recibe tratamiento con insulina, se desarrolla un cuadro de cetoacidosis diabética en un período de tiempo variable.

DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Es la forma de diabetes más frecuente. Representa un 80% del total de casos de diabetes. Puesto que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son obesos, en las últimas décadas la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado alarmantemente, de forma paralela al aumento de la prevalencia de obesidad. Incluso en niños y adolescentes, cada vez es más frecuente el desarrollo de una diabetes tipo 2.

La patogenia de la diabetes tipo 2 es compleja y su susceptibilidad genética poligénica. La diabetes tipo 2 se caracteriza por grados variables de resistencia y deficiencia de insulina. Está emergiendo el concepto de que la disfunción precoz de la célula β es un defecto primario en la fisiopatología de la diabetes, independientemente del tipo. El inicio de la clínica es mucho más insidioso en la diabetes tipo 2 que en la diabetes tipo 1. La hiperglucemia se desarrolla gradualmente y, puesto que inicialmente es leve y no provoca síntomas, pasa desapercibida durante años. Entre un 30% y un 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 desconocen que son diabéticos y frecuentemente en el momento del diagnóstico de la enfermedad ya se han desarrollado complicaciones crónicas.

A menudo la diabetes tipo 2 forma parte del “síndrome metabólico”, junto con alteraciones como hipertensión arterial, dislipemia y obesidad que, como la diabetes tipo 2, incrementan el riesgo cardiovascular.

OTRAS FORMAS RELEVANTES.

Hay un porcentaje de pacientes que presentan características propias de una diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

- **DIABETES TIPO LADA** (*Diabetes Autoimmune Latente del Adulto*). Es aquella que se diagnostica en pacientes mayores de 30 años y que presentan autoinmunidad pancreática positiva. Habitualmente estos pacientes desarrollan precozmente insulino-dependencia.
- **DIABETES TIPO MODY** (*madurity onset diabetes of youth*). Es una forma de diabetes debida a defectos monogénicos en la función de la célula β . Se estima que comprende el 1-3% de los casos de diabetes, si bien con frecuencia es diagnosticada erróneamente como diabetes mellitus tipo 1 ó 2. La hiperglucemia se debe a una alteración en la secreción de insulina, con una sensibilidad a la insulina preservada. El patrón de herencia es autosómico dominante y habitualmente se diagnostica en edades jóvenes. Generalmente los pacientes con MODY no precisan insulina,

al menos inicialmente. Se han identificado hasta el momento seis alteraciones genéticas responsables de diferentes tipos de MODY. En la nueva clasificación de la diabetes tipo MODY, se eliminan los números de los subtipos y son reemplazados por la descripción del defecto genético. Los dos primeros subtipos incluyen un 65% de los MODY.

DIABETES TIPO MODY	
Cromosoma 12q, FNH-1 α :	MODY 3.
Cromosoma 7p, glucoquinasa:	MODY 2.
Cromosoma 20q, FNH-4 α :	MODY 1.
Cromosoma 13q, FPI-1:	MODY 4.
Cromosoma 17q, FNH-1b:	MODY 5.
Cromosoma 2q, neuroD1:	MODY 6.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1):S67-S74.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327-1334.
- McCulloch DK. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Up to date. 2012.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(2):93-96.

COMPLICACIONES AGUDAS

Cabanillas M, Beato P

1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

INTRODUCCIÓN.

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda asociada característicamente a la DM tipo 1, ya sea como manifestación inicial de la misma o en diabéticos ya diagnosticados. También puede presentarse, menos frecuentemente, en diabéticos tipo 2 en situaciones de estrés importante, e incluso ser la primera manifestación de una diabetes tipo 2 muy evolucionada al diagnóstico.

El mecanismo fisiopatológico subyacente es siempre un déficit absoluto de insulina (como ocurre en el debut de una DM tipo 1 o por el abandono de la terapia insulínica), o relativo (en relación con el aumento de hormonas contrarreguladoras, principalmente glucagón). El resultado es un menor consumo periférico de glucosa y un aumento de la neoglucogénesis, glucogenólisis y lipólisis, con el consiguiente aumento de producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos libres a nivel hepático.

EPIDEMIOLOGÍA.

Más frecuente en pacientes jóvenes y en mujeres.

Incidencia anual de 5 episodios/1000 pacientes con DM tipo 1, con una mortalidad inferior al 5% actualmente.

CAUSAS PRECIPITANTES DE CAD	
ETIOLOGÍA	FRECUENCIA
Debut de DM tipo 1	20-25%
Infecciones intercurrentes	30%-40%
Incorrecto cumplimiento terapéutico	15%-20%
Otras patologías agudas graves	10%-15%
Ninguna causa aparente	20%-25%

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En pacientes no diagnosticados previamente, el inicio suele ser más insidioso (síntomas cardinales de diabetes en las semanas previas), mientras que en pacientes con DM 1 conocida se desarrolla mucho más rápidamente (en el transcurso de horas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CAD	
MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS
Hiperglucemia y Glucosuria	- Poliuria, polidipsia y pérdida de peso (tanto más marcada cuanto más insidioso el comienzo). - Deshidratación: sequedad de mucosas, signo del pliegue +, hipotensión y taquicardia.
Cetosis	- Náuseas y vómitos. - Dolor abdominal difuso y defensa abdominal - Aliento afrutado (por difusión de cuerpos cetónicos al aire espirado).
Exceso de CO ₂ sanguíneo	- Respiración de Kussmaul: hiperventilación característica, con respiraciones rápidas y profundas.
Acidosis + Deshidratación	- Alteración del nivel de conciencia, desde obnubilación hasta coma.

DIAGNÓSTICO.

- Se basa en la presencia de síntomas y signos compatibles, junto con los hallazgos de laboratorio. Deben solicitarse:
 - Hemograma
 - Bioquímica, incluyendo glucemia, electrolitos, función renal, osmolaridad plasmática y cetonemia (betahidroxibutirato).
 - Orina con sedimento y cetonuria
 - Gasometría arterial
 - Electrocardiograma
 - Radiografía de tórax

- El diagnóstico se establece con la presencia de:
 - Hiperglucemia, habitualmente superior a 250 mg/dl y que no suele exceder los 800 mg/dl, aunque puede ser próxima a la normalidad en situaciones de ayuno prolongado o por la presencia de vómitos.
 - Acidosis Metabólica ($\text{pH} < 7,3$) con elevación del anión-gap. Anión-gap = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$: normal 12 ± 2 .
 - Cetonemia/cetonuria elevados.
 - Osmolaridad plasmática elevada (> 320 mOsm/kg).
Osmolaridad efectiva = $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glucosa (mg/dl)}/18$.
- **Los niveles de beta-hidroxibutirato** en sangre capilar sugestivos del diagnóstico son los siguientes:
 - 0-0,4 mmol/l: no cetosis.
 - 0,5-0,9 mmol/l: sospecha de cetosis.
 - 1-2,9 mmol/l: cetosis establecida.
 - ≥ 3 mmol/l: riesgo de cetoacidosis.
- La gravedad viene determinada principalmente por el grado de acidosis (leve: 7,25-7,3; moderada: 7-7,24 y grave: < 7), niveles de HCO_3 (leve: 15-18; moderada: 10-15 y grave < 10) y estado del nivel de conciencia (leve: alerta; moderada: obnubilado y grave: estupor/coma).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Síndrome hiperglucémico hiperosmolar: en la CAD la hiperglucemia es menor y la osmolaridad es menos elevada, predominando la acidosis metabólica.
- Cetoacidosis alcohólica y de inanición: no existe hiperglucemia.
- Otras causas de acidosis metabólica: acidosis láctica, ingestión de salicilatos y metanol y enfermedad renal crónica avanzada.

TRATAMIENTO.

1) MONITORIZACIÓN INTENSIVA.

Debe mantenerse hasta la estabilización del paciente, definida principalmente por la corrección de la acidosis. Incluye:

- Canalización de vía venosa periférica. Valorar colocación de una vía central en caso de inestabilidad hemodinámica.

- Constantes biológicas y nivel de conciencia cada hora.
- Determinación horaria de glucemia capilar.
- Ionograma, BUN, creatinina, osmolaridad plasmática y pH venoso cada 2-4 horas. La frecuencia puede variar en función de la situación del paciente y la gravedad de las alteraciones hidroelectrolíticas.
- Diuresis cada 2 horas y balance hídrico cada 4 horas.

2) REPOSICIÓN HÍDRICA.

- Déficit total de agua = $0,6 \times \text{peso (kg)} \times (1-140/\text{Na})$. Este déficit debe corregirse en el transcurso de las primeras 24-48 h. Generalmente de 3 a 6 L.
- Emplear inicialmente suero salino normal (SSF al 0,9%) a un ritmo de 10-15 ml/kg/h (unos 1000 ml en la primera hora). El ritmo de reposición posterior dependerá de la situación del paciente, habitualmente 500 ml/h en las siguientes 2-4 horas y 250 ml/h durante las 4 h siguientes.
- El sodio corregido irá aumentando conforme se revierta la hiperglucemia ($\text{Na corregido} = \text{Na actual} + 1,6 \times (\text{glucosa mg/dl} - 100)/100$) y podría ser necesaria la reposición con suero salino al 0,45% si es >150 mmol/L (no superar 1000 ml en 8 h por la posibilidad de edema cerebral).
- Cuando la glucemia sea <250 mg/dl: cambiar a suero glucosalino o añadir suero glucosado al 5% en "Y" con el SSF. Esta conducta previene la hipoglucemia y el desarrollo de edema cerebral asociado al descenso rápido de la glucemia.

3) INSULINA.

- Bolo iv inicial de insulina regular (*Actrapid*[®]) de 0,1 UI/kg seguido de infusión iv continua a un ritmo de 0,1 UI/kg/h (p. Ej. para un paciente de 70 kg: 50 UI de *Actrapid*[®] en 500 cc de SSF a 70 ml/h).
- Sin bolo inicial: directamente infusión iv continua de insulina a un ritmo de 1,4 UI/kg/h.
- Objetivo de velocidad de descenso de glucemia del orden de 50-70 mg/h.
- Descenso de glucemia <50 mg en la 1^a h: aumentar perfusión al doble.

- Cuando la glucemia sea inferior a 250 mg/dl: reducir ritmo de perfusión a la mitad.
- Mantener la perfusión de insulina hasta la corrección de la acidosis (pH >7,3, HCO₃ >18 y anión gap <12). No debe suspenderse la perfusión hasta transcurridas 1-2 h desde la administración de la primera dosis de insulina (análogo de acción rápida) o 4 h si se trata de NPH o análogo de acción lenta.

Alternativas a la perfusión intravenosa.

- Pueden emplearse análogos de insulina de acción rápida (aspart/*Novorapid*[®]; lispro/*Humalog*[®] o glulisina/*Apidra*[®]) por vía sc en CAD leve en pacientes bien perfundidos.
- Dosis inicial de 0,3 UI/kg seguida de 0,1 UI/kg/h hasta que la glucemia sea <250 mg/dl, disminuyendo posteriormente a 0,05 UI/kg/h hasta la resolución de la acidosis.
- La principal ventaja es el ahorro de costes, al poder realizarse el tratamiento en una unidad de cuidados intermedios.

4) POTASIO.

- Existe un déficit de K⁺, aunque los niveles séricos iniciales pueden ser normales o estar aumentados debido al déficit de insulina y la hiperosmolaridad.
- El tratamiento de rehidratación y la administración de insulina provocarán un descenso en los niveles de K⁺, lo que debe ser tenido en cuenta para evitar la hipopotasemia.
- 1 ampolla de ClK = 10 mEq de K⁺

PAUTA DE REPOSICIÓN DE POTASIO	
NIVELES DE POTASIO	TRATAMIENTO: CLK
<3,3 mEq/L	20-30 mEq/h. No iniciar perfusión de insulina hasta niveles de K >3,3 mEq/L.
3,3-5,3 mEq/L	20-30 mEq/h.
>5,3 mEq/L	No iniciar reposición. Valorar niveles cada 2 h.

5) BICARBONATO.

- Su administración puede dar lugar a acidosis paradójica a nivel del SNC, demorar la recuperación de la acidosis y desencadenar alcalosis metabólica posttratamiento.
- Sólo indicado si $\text{pH} < 6,9$, existe hiperpotasemia grave potencialmente fatal, depresión respiratoria o fallo cardíaco.
- Déficit de bicarbonato = $0,6 \times \text{peso (kg)} \times (\text{HCO}_3 \text{ deseado} - \text{HCO}_3 \text{ medido})$
- Administrar $1/3$ del déficit calculado en la 1ª hora (bicarbonato $1/6$ molar 500 ml = 82 mEq de HCO_3). No seguir reponiendo tras alcanzar $\text{pH} > 7$.

6) FOSFATO.

Existe también un déficit corporal total, pero NO se recomienda su reposición, salvo en casos muy seleccionados (niveles de fosfato < 1 mg/dl, insuficiencia cardíaca o respiratoria y anemia severa).

Pauta de actuación ante cetosis en pacientes portadores de ISCI (infusión subcutánea continua de insulina).

- Presencia de hiperglucemia y cetonemia positiva ($> 0,5$ mmol/l).
- Comprobar equipo de infusión: estado del catéter, reservorio vacío, bomba suspendida...
- Inspeccionar zona de punción.
- Administrar un bolo corrector con bolígrafo (0,1 UI/kg) y después tomar un zumo de 200 ml de naranja con 10 gr de azúcar.
- Hacer controles horarios de glucemia y cetonemia.
- Si persiste cetonemia positiva, administrar nuevo bolo de 0,05 UI/kg con bolígrafo y continuar dieta de cetosis (tomar de forma alternativa 200 ml de zumo de naranja, 200 ml de leche con 3 galletas “maría” o 1 taza de consomé o té con 3 galletas “maría”).
- Repetir cada hora hasta que la cetonemia sea negativa.

2. ESTADO HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR (EHH).

INTRODUCCIÓN.

- Descompensación metabólica aguda grave en pacientes con DM tipo 2, habitualmente >65 años.
- Se caracteriza por hiperglucemia marcada (mayor que en la CAD, y habitualmente >600 mg/dl), deshidratación importante y osmolaridad plasmática elevada (>320 mOsm/kg), con pH >7,3 y cetosis leve o ausente (existen niveles de insulina suficientes para mantener frenada la lipólisis y la cetogénesis).

EPIDEMIOLOGÍA.

- Incidencia difícil de determinar, aunque se estima en menos de 1 caso/1000 personas/año y mortalidad superior que en la CAD (en torno al 15%).
- Factores de mal pronóstico: edad avanzada, patología asociada grave, inestabilidad hemodinámica y coma.

FACTORES PRECIPITANTES EN EL EHH
Infecciones.
Falta de cumplimiento terapéutico.
Patología aguda grave.
Fármacos (glucocorticoides y tiazidas más frecuentemente).
Forma de debut de DM tipo 2 no diagnosticada y evolucionada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Instauración insidiosa, con clínica cardinal de diabetes en los días/semanas previos, deshidratación importante (especialmente en pacientes mayores con menor sensación de sed y/o menor acceso a fluidos) y afectación del nivel de conciencia más acusada que en la CAD (debido a la mayor hiperosmolaridad), pudiendo aparecer también clínica neurológica focal.

TRATAMIENTO.

En general, el tratamiento es similar al de la CAD, por lo que sólo se especifican algunas diferencias:

- 1) Reposición hídrica: El déficit de agua es mayor que en la CAD (media de unos 10,5 L), pero hemos de ser más cautelosos a la hora de su reposición, ya que suelen ser pacientes ancianos y con patología asociada.
Iniciar SSF 0,9% 1000cc en la 1ª hora y ajustar posteriormente en función de las necesidades (entre 250-1000 ml/h).
Si Na corregido >150 mmol/L continuar reposición con SSF al 0,45%, sin administrar más de 1 L en 8 h.
- 2) Insulina: la misma pauta que en CAD.
- 3) Potasio: administrar precozmente si los niveles no están elevados, una vez descartada la anuria. Si el K inicial <3,3 mg/dl, posponer el inicio de la insulino terapia hasta su reposición energética.
- 4) Bicarbonato: no es necesaria su administración, salvo que exista acidosis por otras causas.
- 5) Anticoagulación: casi siempre indicada, debido a la mayor edad de los pacientes, así como al mayor grado de hiperosmolaridad y deshidratación.

3. HIPERGLUCEMIA AISLADA.

- Descartar que exista alguna complicación aguda grave (CAD, EHH) e investigar posibles causas desencadenantes.
- Administrar una dosis correctora de insulina rápida subcutánea. Para el cálculo de la misma tendremos en cuenta el Factor de Sensibilidad a la Insulina (FSI), que refleja la cantidad de glucemia (en mg/dl) que desciende cada unidad adicional de insulina rápida administrada.

CÁLCULO DEL FSI	
Pacientes en tratamiento con insulina humana	Pacientes en tratamiento con análogos de insulina
1500/Dosis diaria total de insulina	180/Dosis diaria total de insulina

- Pacientes en tratamiento con ISCI: comprobar catéter, reservorio, funcionamiento de la bomba y punto de

inserción. Administrar un “bolo corrector” y comprobar glucemia a la hora. En caso de persistir la hiperglucemia, administrar nuevo bolo corrector con bolígrafo.

4. HIPOGLUCEMIA.

- Es la complicación metabólica más frecuente en diabéticos tipo 1 tratados con terapia intensiva con insulina y en diabéticos tipo 2 en relación con terapia insulínica o tratamiento oral (principalmente sulfonilureas y meglitinidas).
- El nivel de glucemia por debajo del cual se define la hipoglucemia es controvertido, aunque se recomienda extremar precaución con valores inferiores a 70 mg/dl, en presencia o no de síntomas.

ETIOLOGÍA.

- Generalmente se debe a un fallo en la administración de insulina o antidiabético oral. Otras causas relacionadas son el exceso de ejercicio y el aporte insuficiente de alimentos.
- Aumentan el riesgo la edad avanzada, existencia de insuficiencia renal, ingesta de alcohol y polimedicación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

CLÍNICA DE HIPOGLUCEMIA	
Síntomas Adrenérgicos	Síntomas Neuroglucopénicos
Temblor	Cefalea
Sudoración	Visión borrosa
Palpitaciones	Irritabilidad, cambio de conducta
Sensación de hambre, náuseas	Falta de coordinación
Palidez	Confusión
Nerviosismo, ansiedad	Somnolencia, fatiga
	Focalidad neurológica
	Convulsiones
	Coma

CLASIFICACIÓN.

- Hipoglucemia sintomática leve/moderada: el paciente reconoce los síntomas de hipoglucemia (adrenérgicos y/o neuroglucopénicos) y conserva la capacidad para su tratamiento.
- Hipoglucemia severa: requiere la ayuda de un tercero para su recuperación.
- Hipoglucemia asintomática: niveles de glucemia bajos, <70 mg/dl, sin clínica acompañante.
- Hipoglucemia relativa: presencia de síntomas de hipoglucemia con cifras de glucemia >70 mg/dl. Suele ocurrir en pacientes con mal control crónico.
- Hipoglucemia sintomática “probable”: presencia de síntomas que ceden tras la ingesta de carbohidratos, sin llegar a constatar la hipoglucemia mediante la determinación de glucemia capilar.

TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA	
Paciente consciente	Paciente inconsciente
<ul style="list-style-type: none"> - 15-20 gr de carbohidratos de absorción rápida: 150 g de zumo o bebida de cola, 1 sobre de azúcar, 3 caramelos, 3 comprimidos de glucosa. - Repetir a los 15 min si persiste la hipoglucemia. - Prevenir recurrencias: 20 g de carbohidratos de absorción lenta (1-2 piezas de fruta, 6 galletas tipo “María”, 2 vasos de leche, 40 g de pan). 	<ul style="list-style-type: none"> - En domicilio: glucagón (<i>Glucagen Hypokit®</i>) 0,5-1 mg (1/2-1 ampolla) vía sc o im. - Vía venosa accesible: glucosa hipertónica al 33% (<i>Glucosmón®</i> 33%). Repetir a los 15 min si persiste hipoglucemia. Continuar con perfusión de glucosado al 5-10%. - Iniciar alimentación oral tan pronto como sea posible.

SÍNDROME DE HIPOGLUCEMIA INADVERTIDA.

- Pérdida de percepción de las hipoglucemias con el tiempo de evolución de la diabetes, especialmente en diabéticos

con terapia intensiva y antecedentes de hipoglucemias graves y recurrentes.

- Prevención y tratamiento:
 - Mantener un período de 3-4 semanas sin hipoglucemias, hasta la restauración de su percepción, aunque ello suponga a corto plazo incrementar el objetivo de control.
 - Intensificar el autocontrol y el autoajuste de las pautas de insulina.
 - Sistemas de monitorización continua de glucosa: gracias a sus sistemas de alarma, permiten detectar variaciones en la glucemia y prevenir la aparición de hipoglucemias asintomáticas. Pueden poner de manifiesto hipoglucemias nocturnas que pasarían desapercibidas con los métodos tradicionales de medición.
 - Algunos sistemas de bomba (*Paradigm® Veo* de Medtronic) combinan la monitorización continua de glucemia con un mecanismo de suspensión de la administración de insulina por hipoglucemia (se reinicia automáticamente a las 2 h si el paciente no interviene).

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Andrew J. Krentz, Malcolm Natrass. Acute metabolic complications in diabetes. En: John C. Pickup, Gareth Williams. Textbook of diabetes 1. 3ª ed.
- K. George M, M. Alberti. Diabetic acidosis, hyperosmolar coma and lactic acidosis. En: Kenneth L. Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3ª ed.
- Umesh Masharani, John H. Karam. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. En: Francis S. Greenspan, David G. Gardner. Endocrinología básica y clínica. 5ª ed.
- Abbas E, Burton D. Treatment of diabetes ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. Up To Date 2012.
- Abbas E, Burton D. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. Up To Date 2012.
- C. López, F.J Vilchez, C. Coserria, M. Aguilar. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Optimización del cuidado del paciente diabético 2006
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- P. Martín Vaquero. L. Sáez de Ibarra. ISCI. Manual de aprendizaje para pacientes. Hospital Universitario La Paz.
- Tratamiento de la diabetes con bomba de insulina en la edad pediátrica. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 3ª Edición.

COMPLICACIONES CRÓNICAS. GENERALIDADES

Cabanillas M, Beato P

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

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

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

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

1. BIBLIOGRAFÍA.

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

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Cabanillas M, Beato P

1. EPIDEMIOLOGÍA.

Prevalencia del 20-40%, siendo la causa más frecuente de enfermedad renal terminal.

En la DM tipo 1 la incidencia aumenta a partir del 5º año de evolución, mientras que está presente en el 7-10% de diabéticos tipo 2 con menos de 5 años de evolución.

2. ETIOPATOGENIA.

Inicialmente existe hiperfiltración glomerular que conduce a la expansión mesangial y esclerosis glomerular. Así mismo, se pierde la permeabilidad de la membrana basal glomerular por la glicosilación de proteínas y menor degradación de las mismas.

3. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

- En la fase más inicial existe un aumento del filtrado glomerular (FG) y puede haber un discreto aumento reversible de la excreción urinaria de albúmina.
- Posteriormente aparece la microalbuminuria (Cociente albúmina/creatinina de 30-300 mg/gr) y finalmente macroalbuminuria (Cociente >300 mg/gr) y caída del FG.
- Para el diagnóstico se emplea el cociente albúmina/creatinina en muestra única (la determinación de albúmina en orina de 24 h no aporta ninguna ventaja). Un valor alterado precisa confirmación en dos o tres muestras en meses sucesivos (falsos positivos por fiebre, ejercicio, mal control glucémico, infección...).
- Inicio del despistaje a partir de los 5 años de evolución en DM tipo 1 y desde el diagnóstico en DM tipo 2, con determinaciones periódicas posteriores anuales.

- Considerar otras causas de nefropatía en pacientes con DM tipo 1 de menos de 5 años de evolución, DM tipo 1 sin retinopatía o neuropatía, rápida progresión del daño renal o sedimento urinario patológico (especialmente hematuria).

ESTADIOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	
Estadio 1	Microalbuminuria con FG normal/aumentado.
Estadio 2	Microalbuminuria con FG 60-89 ml/min.
Estadio 3	FG moderadamente disminuido 30-59 ml/min.
Estadio 4	FG severamente disminuido 15-29 ml/min.
Estadio 5	Insuficiencia renal terminal FG <15 ml/min.

4. TRATAMIENTO.

- Optimizar control glucémico: retrasa la progresión de micro a macroalbuminuria.
- Optimizar control de TA: alcanzar objetivos de control de TA (130/80).
- IECAs/ARA II: retrasan la progresión de la nefropatía, tanto en DM tipo 1 como tipo 2. Su asociación reduce aún más la albuminuria, pero se desaconseja por el riesgo mayor de efectos adversos (hiperpotasemia e incremento de mortalidad).
- Otros antihipertensivos: si no se alcanzan los objetivos de PA. Añadir diuréticos (tiazidas si FG >30 ml/min y diuréticos de ASA si FG <30 ml/min).
- Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo/diltiazem) han demostrado reducción de la proteinuria, pero no deben emplearse en pacientes en tratamiento con Beta-bloqueantes (en estos pacientes añadir un calcioantagonista de la familia de las dihidropiridinas).
- Restricción de proteínas: utilidad controvertida y difícil cumplimiento. En general, se aconseja evitar dietas muy hiperproteicas (limitar a 1 gr/kg/día) y en fases avanzadas no superar los 0,8 gr/kg/día.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- George L Bakris. Treatment of diabetic nephropathy. Up To Date 2012.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S . Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA. 2005; 294(14):1782-1787.
- DeFronzo. International Textbook of Diabetes Mellitus. Third edition. Wiley. 2004.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Cabanillas M, Beato P

1. EPIDEMIOLOGÍA.

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera en población en edad laboral en países desarrollados.

2. ETIOPATOGENIA.

El principal mecanismo patogénico implicado es la hiperglucemia crónica. En la RD más avanzada, los cambios proliferativos y la formación de neovasos están también mediados por la liberación de sustancias como IGF-1 y factor de crecimiento endotelial (VEGF).

3. CLÍNICA.

En la DM tipo 1 evolución más frecuente hacia RD proliferativa (RDP) y en la DM tipo 2 hacia el edema macular (EM), que puede aparecer en cualquier grado de RD.

Los pacientes no manifiestan sintomatología hasta que las lesiones están avanzadas, de ahí la importancia de las revisiones periódicas.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTERNACIONAL DE LA RD

RDNP leve	Sólo microaneurismas.
RDNP moderada	Microaneurismas + <20 hemorragias intrarretinianas/cuadrante, exudados duros, exudados algodinosos, arrosamiento venoso en sólo 1 cuadrante.
RDNP grave	Microaneurismas + >20 hemorragias intrarretinianas/cuadrante, arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes, anomalías microvasculares intrarretinianas.
RD Proliferativa	Neovasos y/o hemorragia prerretiniana o hemovítreo.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTERNACIONAL DEL EM	
EM diabético aparente	Aparente engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior.
EM presente leve	Lesiones distales al centro de la mácula.
EM presente moderado	Lesiones próximas al centro de la mácula.
EM presente grave	Lesiones que engloban el centro de la mácula.

4. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

- Valoración de Fondo de Ojo a partir de los 10 años de edad y más de 5 años de evolución en la DM tipo 1 y en el momento del diagnóstico en la DM tipo 2.
- Periodicidad de las revisiones en función de las lesiones iniciales, del grado de control metabólico y de la coexistencia de otros factores de riesgo asociados: en pacientes sin retinopatía el screening puede realizarse cada 2 años; en el resto de casos se debe individualizar el seguimiento en función del riesgo de progresión.
- En pacientes que planifican gestación, valorar fondo de ojo previamente y después cada 3 meses durante el embarazo y cada 6 meses en el 1º año postparto.

5. TRATAMIENTO.

- Control glucémico estricto: reduce la incidencia y progresión de la RD en estadios iniciales. Puede haber un empeoramiento transitorio durante el primer año si se instaura el control glucémico de forma brusca.
- Control de otros factores de riesgo: principalmente PA y dislipidemia.
- Antiagregantes: no contraindicados en la RD. No incrementan el riesgo de hemorragias.
- Panfotocoagulación con láser/Fotocoagulación focal: es el tratamiento de elección en la RDP, en RDNP severa con

riesgo alto de progresión y en presencia de EM significativo.

- Terapia antiangiogénica (Ranibizumab *Lucentis*®, único aprobado por la EMA, y Bevacizumab, *Avastin*®) y Corticoides intravítreo (Triamcinolona, Flucinolona, implante intravítreo de dexametasona *Ozurdex*®): en EM con afectación de la agudeza visual no tratable con láser.
- Cirugía Vítreoretiniana: siempre que exista hemorragia vítrea o tracción de la mácula.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- David K. Pathogenesis of diabetic retinopathy. Up To Date 2012.
- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Hoerle S, Kroll P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. Ophthalmologica 2007; 221(2):132-41.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- Claire E, Donald J. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. Up To Date 2012.
- Claire E, Donald J. Prevention and treatment of diabetic retinopathy. Up To Date 2012.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Cabanillas M, Beato P

1. INTRODUCCIÓN.

Es la complicación microangiopática más frecuente en la DM. Además de la hiperglucemia mantenida, existen otros factores de riesgo asociados con su aparición y progresión: HTA, dislipemia, tabaquismo, así como enfermedad cardiovascular preexistente.

2. CLASIFICACIÓN.

Afecta fundamentalmente a las fibras distales sensitivas y autonómicas, de ahí que la pérdida de sensibilidad sea una manifestación mucho más precoz que la afectación motora.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA	
Polineuropatía sensitivo-motora	La más frecuente. Afectación simétrica y distal (“en guante y calcetín”).
Mononeuropatía única o múltiple	Periférica (n. mediano más frecuente) o Craneal (Pares craneales III, IV y VI).
Amiotrofia diabética	Radiculopatía L2, L3, L4.
Neuropatía Autonómica	

3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

- En la Polineuropatía diabética el diagnóstico se establece fundamentalmente en base a las manifestaciones clínicas y los datos de la exploración, y rara vez se precisan estudios electrofisiológicos.

- La pérdida de sensibilidad es el síntoma más precoz y frecuente, mientras que la hiperalgesia puede aparecer y desaparecer en cualquier momento evolutivo, afectando sólo a un 10% de pacientes. La ataxia y la pérdida de fuerza aparecen en estadios más avanzados.
- En la exploración se detecta pérdida de sensibilidad vibratoria (con diapasón), táctil (con monofilamento de 10 gr), dolorosa, térmica y posicional, así como arreflexia/hiporreflexia aquílea. Se debe realizar al diagnóstico en la DM tipo 2 y tras 5 años de evolución en la DM tipo 1, y posteriormente anual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA NEUROPATÍA AUTÓNOMICA

Síntomas cardiovasculares	Hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, isquemia silente.
Síntomas gastrointestinales	Gastroparesia, atonía esofágica, estreñimiento, diarrea.
Síntomas genitourinarios	Incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada.
Disfunción sudoral	Anhidrosis distal, hiperhidrosis central.
Fallo relacionado con la hipoglucemia	Pérdida de las manifestaciones adrenérgicas.

4. TRATAMIENTO.

- El control óptimo de la glucemia es fundamental en la prevención de la neuropatía diabética.
- En el tratamiento de los síntomas dolorosos se emplean como 1ª elección Pregabalina (Lyrica® dosis de 300-600 mg/día) y Gabapentina (Neurontín® dosis de 900-3600 mg/día). De segunda elección Duloxetina (Xeristar® dosis de 60-120 mg/día) y Amitriptilina (Tryptizol® dosis de 25-100 mg/día). En pacientes que no toleran ningún tratamiento oral se puede emplear una crema de Capsaicina (Capsaicín® 2-4 veces/día).

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA NA	
Gastroparesia	Medidas dietéticas: comidas frecuentes y de poco volumen. Procinéticos: domperidona (Motilium®), cinitaprida (Cidine®), metoclopramida (Primperán®).
Diarrea	Loperamida (Fortasec®).
Hipotensión ortostática	Medidas posturales. Aumentar ingesta de sal. Fludrocortisona (Astonín®).
Disfunción eréctil	Inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa de GMP cíclico: Sildenafil (Viagra®, dosis de 25-100 mg). Vardenafilo (Levitra®, dosis de 10-20 mg). Tadalafilo (Cialis®, dosis de 5-20 mg).

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Boulton AJM. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2007; 14:141-145.
- Eva L Feldman. Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Up To Date* 2012.
- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- Eva L Feldman, David K. Treatment of diabetic neuropathy. *Up To Date* 2012.
- Martin J Stevens. Diabetic autonomic neuropathy. *Up To Date* 2012.

COMPLICACIONES CRÓNICAS MACROVASCULARES

Cabanillas M, Beato P

1. INTRODUCCIÓN.

- La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad entre los pacientes con DM, con un incremento de riesgo de 2 a 4 veces respecto a la población general.
- En el paciente diabético la enfermedad aterosclerótica es más severa y extensa y se manifiesta más precozmente.

2. FORMAS DE PRESENTACIÓN.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

- Mayor prevalencia de isquemia “silente” y rasgos clínicos “atípicos” que en la población general. La mortalidad también es superior, especialmente en mujeres, así como las tasas de reestenosis tras angioplastia.
- No se recomiendan pruebas de detección sistemática en pacientes asintomáticos, estando indicadas en pacientes con síntomas, típicos o atípicos, y en aquéllos con ECG anormal en reposo.

INSUFICIENCIA CARDÍACA.

- Más de la mitad de los pacientes con DM 2 pueden presentar algún grado de disfunción ventricular en el ecocardiograma.
- La Miocardiopatía Diabética se caracteriza inicialmente por un fallo diastólico, y evolutivamente sistólico, generalmente por isquemia.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

- Riesgo estrechamente relacionado con la hipertensión sistólica y la hipertrofia ventricular izquierda.
- Las manifestaciones clínicas y procedimientos diagnósticos son iguales que en la población no diabética.

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.

- La afectación suele ser más distal y con mayor calcificación vascular que en población general. Los síntomas más precoces de la enfermedad incluyen frialdad, parestesias y hormigueos (estadio I); claudicación intermitente (estadio II); aparición de dolor en reposo (estadio III) y alteraciones tróficas (estadio IV).
- El diagnóstico precoz se realiza con el cálculo del “Índice Tobillo-Brazo” (ITB) mediante Doppler de MMII.

VALORACIÓN DEL ITB	
ITB > 1,1	Calcificación de la media arterial.
ITB 0,9-1,1	Normalidad.
ITB < 0,9	Enfermedad vascular significativa.
ITB < 0,5	Enfermedad vascular severa.

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

- **Estilo de vida:** ejercicio físico regular y pérdida de peso en obesos.
- **Abandono del hábito tabáquico.**
- **Optimizar control glucémico:** individualizar en cada caso. Un control glucémico demasiado intensivo aumenta el riesgo de hipoglucemias y se ha asociado a un incremento en la mortalidad.
- **Control de TA:** objetivo de control tensional 130/80. Reducir la TA sistólica por debajo de 130 no ha demostrado beneficios.
El tratamiento de 1ª elección serán IECAs/ARA II, añadiendo posteriormente un diurético si no se consigue alcanzar el objetivo de TA.
En pacientes con ICC los ARA II disminuyen los episodios de descompensación.
- **Dislipidemia:** en pacientes con ECV manifiesta o sin ECV >40 años y uno o más FRCV añadir siempre estatinas. En

pacientes con menos riesgo (sin ECV y menores de 40 años), considerar estatinas sólo si LDL >100 mg/dl o presentan múltiples FRCV asociados.

El objetivo de control es un LDL-Col <100 mg/dl en prevención primaria y <70 mg/dl en prevención secundaria (o tan bajo como sea posible).

Es aconsejable un nivel de Triglicéridos <150 mg/dl y HDL-Col >40 mg/dl en varones y >50 mg/dl en mujeres.

- **Tratamiento antiagregante:**

En Prevención Primaria: DM tipo 1 o DM tipo 2 con riesgo CV >10% en 10 años: hombres >50 años y mujeres >60 años con algún FRCV importante adicional (HTA, dislipemia, micro/microalbuminuria, tabaquismo o AF de ECV precoz) Pacientes con riesgo CV <5% (varones <50 años o mujeres <60 años sin FRCV asociados): no indicado.

En Prevención Secundaria: todos los pacientes con DM y antecedentes de ECV.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- K. Hehenberger, G. L King. Cardiovascular complications of diabetes mellitus. En: Kenneth L.Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism.
- Peter J. Grant, J Andrew Davis. Cardiovascular diseases and diabetes. En John C. Pickup, Gareth Williams. Textbook of diabetes 2. 3ªed.
- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- M. Gonzalo, M. Domínguez, F. Soriguer. Macroangiopatía diabética. Optimización del cuidado del paciente diabético. 2006.

PIE DIABÉTICO

Cabanillas M, Beato P

1. INTRODUCCIÓN.

- Los problemas derivados del pie son una importante causa de morbilidad en pacientes diabéticos. Hasta un 25% de pacientes con DM se encuentran en riesgo de desarrollar un pie diabético a lo largo de su vida y es la principal causa de amputación no traumática de miembros inferiores.
- De entre los factores implicados en la formación de úlceras en el pie, el más importante es la neuropatía, que está presente en el 80% de los casos, y produce disminución de la sensibilidad y percepción de presión, atrofia muscular y deformidades óseas.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FORMACIÓN DE ÚLCERAS

Existencia de Polineuropatía y Neuropatía Autonómica.

Enfermedad Vascular Periférica.

Antecedentes de úlceras en el pie o amputación previa.

DM de más de 10 años de evolución.

Sexo masculino.

Mal control glucémico.

Existencia de enfermedad macrovascular, nefropatía o retinopatía diabéticas.

Tabaquismo.

2. CLASIFICACIÓN DE LAS ÚLCERAS.

Aporta información sobre la extensión, etiopatogenia (las úlceras de hasta grado 3 suelen tener un origen neuropático y las de 4º y 5º grado tienen también un componente isquémico importante) y sobre la presencia o no de infección.

CLASIFICACIÓN DE WAGNER	
Grado 0	Pie de riesgo sin lesiones.
Grado 1	Úlcera superficial o callosidad, sin signos de infección.
Grado 2	Úlcera profunda que alcanza tendones y músculo, sin afectación ósea.
Grado 3	Úlcera profunda con afectación ósea.
Grado 4	Gangrena localizada.
Grado 5	Gangrena difusa.

3. DIAGNÓSTICO.

Debe realizarse un examen cuidadoso de los pies anualmente. También es de gran importancia en la prevención aleccionar a los pacientes para que realicen a diario una inspección de los mismos, mantener una buena higiene y usar prendas y calzado apropiados.

Siguiendo las recomendaciones de la ADA, la evaluación debe incluir:

- **Inspección:** examen de la piel, especialmente entre los dedos y en la base de los metatarsianos, buscar zonas de eritema o callosidades y valorar la presencia de deformidades óseas.
- **Descartar neuropatía:** realizar Test de Presión con monofilamento de 10 gr más una de las siguientes pruebas: vibración con diapasón, sensación de pinchazo, reflejos aquíleos o umbral de percepción de vibración con biotensiómetro.
- **Examen vascular:** valorar presencia de pulsos pedios y síntomas de claudicación intermitente. Realizar Doppler para calcular ITB en pacientes con pulsos ausentes, en mayores de 50 años o en menores de 50 años con otros FRCV.

Remitir a Cirugía Vasculuar a todos los pacientes con ITB alterado.

- **Pruebas de imagen:** realizar Rx, TC, RM o Gammagrafía en todas las úlceras a partir de Grado 2 para descartar afectación ósea. La osteomielitis puede no detectarse en la radiografía convencional.

4. TRATAMIENTO.

- **Desbridamiento:** se recomienda realizarlo de forma quirúrgica por un cirujano experto. Si no es posible, se pueden emplear hidrogeles autolíticos.
- **Descarga de presiones.**
- **Tratamiento antibiótico:** en úlceras infectadas, empírico o según resultado de cultivo y antibiograma.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	
Infección superficial	Cloxacilina vo (500 mg/6 h). Amoxicilina-clavulánico vo (875/125 mg/8 h).
Infección profunda moderada	Clindamicina vo (300 mg/8 h). Levofloxacino vo (500 mg/12 h).
Infección grave	Ciprofloxacino + Clindamicina iv. Ertanepem iv. Ceftriaxona + Metronidazol iv.

En infecciones severas mantener la terapia antibiótica durante, al menos, 2 semanas y en osteomielitis de 2 a 4 semanas.

- **Cirugía de revascularización:** en úlceras a partir de Grado 3. Las úlceras de Grado 4 y 5 requieren valoración quirúrgica inmediata.
- **Amputación:** indicada en gangrena digital y del antepié y necrosis extensas que comprometen la vida del paciente. También en úlceras recidivantes y si hay pérdida irreversible de la función del pie.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- David K McCulloch. Evaluation of the diabetic foot. Up To Date 2012.
- David K McCulloch, Richard J de Asla. Mangement of diabetic foot lesions. Up To Date 2012.
- Jara Albarrán. Actualización Sección IX Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana. 2ª Edición 2010.
- Matthew J. Young . Foot problems in diabetes En John C. Pickup, Gareth Williams.
- Textbook of diabetes. 3ªed.
- Gary W. Gibbons. The diabetic foot. En: Kenneth L. Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2001.
- J.A. Rubio, Mª L. López, J.L. Lázaro. Pie diabético: una aproximación multidisciplinaria. Optimización del cuidado del paciente diabético. 2006.

DIETA Y EJERCICIO

Martín I

El tratamiento nutricional (MNT) es un componente fundamental del tratamiento integral de la DM, de tal manera que los pacientes diabéticos deberían recibir un tratamiento nutricional individualizado (Grado de recomendación A. ADA 2013). Los objetivos del MNT son:

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

1. APOORTE CALÓRICO.

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

En pacientes con sobrepeso u obesidad las recomendaciones actuales son (ADA 2013):

- La pérdida de peso es recomendada para todos los pacientes con sobrepeso u obesidad, diabéticos o en riesgo serlo (categorías de prediabetes). En éstos últimos se recomienda una pérdida del 7% acompañado de la realización de ejercicio físico regular (150 min/sem). Grado A.

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

- Para dicha pérdida de peso tanto dietas bajas en carbohidratos, como bajas en grasas, como la dieta Mediterránea son efectivas a corto plazo (2 años). Grado A. El empleo de dietas hiperproteicas (>20%) para la pérdida de peso se hace con grado E.
- No existe una recomendación óptima en el reparto de macronutrientes para conseguir dicha pérdida de peso; dependerá del paciente (perfil lipídico, función renal, preferencia del paciente). Sí existe recomendación de mantener un aporte de carbohidratos >130 gr/día, grasas saturadas <7% y minimizar la ingesta de de ácidos grasos “trans” y colesterol <200 mg/día.
- El tratamiento farmacológico puede ayudar a la reducción de un 5-10% de peso, siempre asociado a la modificación de hábitos de vida (Grado B).
- La cirugía bariátrica tiene indicación en pacientes con DM tipo 2 e IMC >35 kg/m² (Grado B). A día de hoy, la recomendación con IMC entre 30-35 kg/m² es con Grado E.

2. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES (Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. ADA Position statement).

- **Hidratos de carbono:** deben representar entre el 45-60% del aporte calórico total. Los alimentos que contengan hidratos de carbono de cereales de grano entero, frutas, verduras y legumbres deben formar parte de una dieta saludable. En relación al efecto glucémico es más importante la cantidad total consumida que el tipo de los mismos (Los pacientes en tratamiento insulínico intensivo deben ajustar la dosis de insulina en función del contenido de hidratos de la comida; si bien el consumo de alimentos de bajo índice glucémico reducen la hiperglucemia postprandial, no existe beneficio a largo plazo como para recomendar dietas de bajo IG). No es necesario restringir la ingesta de sacarosa (siempre que sea en sustitución a otro HC o que sea compensada con tratamiento farmacológico). Los edulcorantes no nutritivos son seguros siempre que no se exceda la cantidad máxima establecida por la FDA.
- **Grasas:** deben representar el 30% con la siguiente distribución:
 - Grasas saturadas <7%; minimizar la ingesta de ácidos grasos “trans” y colesterol <200 mg/dl.
 - Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI): 6-10%, representando los ω -3 el 1-2%, para lo que se recomiendan 2-3 raciones de pescado azul/semana (igual a la población no DM).
 - Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI): 10-20% (la suma de los HC y AGMI debe representar el 60-70% del aporte calórico total).
- **Proteínas:** 10-20%. Se recomienda 0.8-1 g/kg/día; habrá que aumentarlas en el anciano, embarazo y la lactancia (1-1.2 g/kg/día) y disminuirlas en la nefropatía diabética (0.8 g/kg/día). En DM tipo 1 con neuropatía incipiente (microalbuminuria) se recomienda también la restricción proteica con un grado de evidencia C.
- **Fibra:** se recomiendan 14 gr/1000 kcal al igual que la población no DM.

- **Micronutrientes:** si la dieta es adecuada no es necesaria su suplementación. No existe aún evidencia científica suficiente para la suplementación rutinaria con antioxidantes (vitaminas C y E) ni con cromo.
- **Alcohol:** la ingesta moderada (15-30 gr/día) se asocia a una reducción del riesgo CV. Tomado de forma aislada (sin acompañar de HC) no modifica los niveles de glucemia o insulinemia, pero sí, si se ingiere con HC. En pacientes en tratamiento con secretagogos o insulina, se aconseja asociarlo a comida para evitar hipoglucemias.

3. EJERCICIO FISICO. RECOMENDACIONES ADA 2013.

- Objetivo principal: optimización individual del control metabólico y mejoría de los factores de riesgo cardiovascular
- Recomendaciones:
 - Se recomienda la realización de al menos 150 minutos/semana de ejercicio aeróbico, moderado-intenso (50-70% de la frecuencia cardiaca máxima), repartido en al menos 3 días/sem (no estar más de dos días seguidos sin la realización del mismo) (A).
 - En ausencia de contraindicación, en los pacientes con DM tipo 2 se recomienda también la realización de ejercicios anaeróbicos dos días en semana (A).

Estrategias para evitar hipoglucemias relacionadas con el ejercicio:

- Medir siempre glucemia previa: si es <100 mg/dl tomar suplemento de HC antes de empezar; si es >250 mg/dl medir c. cetónicos; si son positivos administrar insulina rápida y suspender el ejercicio.
- Iniciar el ejercicio 1-2 horas tras las comidas. En caso de no estar próximo a las comidas realizar un aporte extra de 25-30 gr de hidratos de carbono.
- En pacientes en tratamiento con bomba la actitud ante el ejercicio dependerá de los valores de glucemia, tipo,

intensidad y duración del ejercicio. Los controles de glucemia capilar pueden hacerse no sólo al principio, sino durante y al finalizar el mismo.

- Vigilar zona de inyección teniendo en cuenta que en brazos y piernas, por el ejercicio, su absorción es mayor.

En pacientes con complicaciones crónicas:

- No se recomienda screening rutinario de enfermedad coronaria previo a la prescripción del plan de ejercicio, excepto en los pacientes con neuropatía autonómica.
- Los pacientes con retinopatía proliferativa o severa no proliferativa no deberán realizar ejercicio aeróbico intenso ni anaeróbico (riesgo de hemorragia vítrea o desprendimiento de retina).
- En los pacientes con neuropatía periférica, caminar con intensidad moderada no incrementa el riesgo de úlceras. Deberá hacerse siempre con calzado cómodo y examinarse los pies.

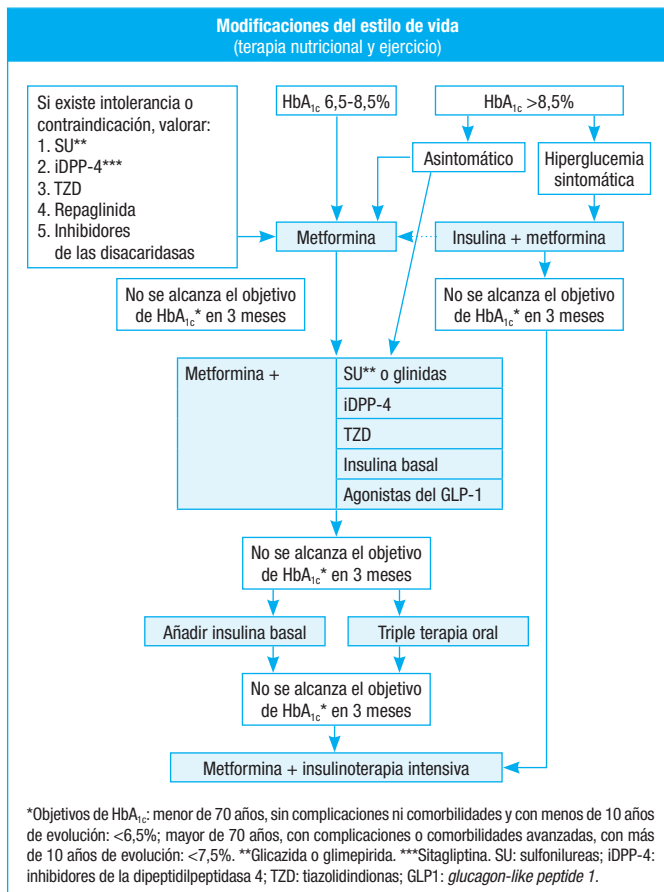
4. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation (IDF) 2012.

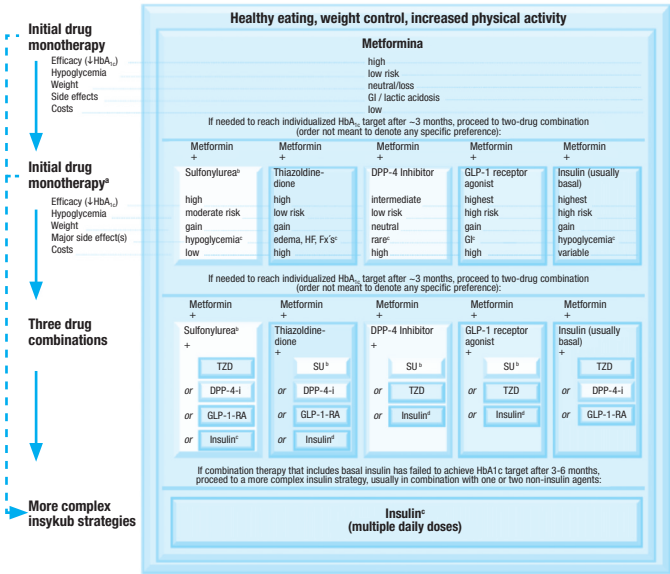
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Martín I

Algoritmos de tratamiento:



Algoritmo SED 2010.



Position statement ADA-EASD 2012.

Clasificación de los fármacos hipoglucemiantes:

Reguladores de la secreción de insulina	Sulfonilureas Secretagogos de acción rápida
Sensibilizadores a la acción de la insulina	Biguanidas Tiazolidindionas
Terapias basadas en el sistema incretina	Inhibidores de DPP-IV Análogos de GLP-1
Reducen la reabsorción renal de glucosa	Inhibidores de SGLT2
Retrasan la absorción intestinal de hidratos de carbono	Inhibidores de las α-glicosidasas

1. FÁRMACOS REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.

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

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Glibenclamida	Daonil® Euglucon® Norglicem®	2.5-5 mg	15 mg	Insuficiencia hepática o renal, alergia a sulfamidas. Pueden producir hipoglucemia (mayor cuanto + vida media).
Glipizida	Minodiab®	2.5 mg	30 mg	
Glicazida (0)	Diamicon 30®	30 mg	120 mg	
Glimepirida (0)	Amaryl® Roname®	1 mg	8 mg	
Glisentida	Staticum 5®	2.5 mg	15 mg	
Gliquidona	Glurenor®	15 mg	120 mg	Puede emplearse en i.renal leve.
Repaglinida (1)	NovoNorm® Prandin®	1.5 mg	16 mg	Acción rápida. Puede emplearse en i.renal.
Nateglinida (2)	Starlix®	60 mg	180 mg	Menor riesgo de hipoglucemia.

(0) Dosis única diaria.

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

(2) Repaglinida es más eficaz en el descenso de HbA1c que nateglinida.

2. FÁRMACOS SENSIBILIZADORES A LA ACCIÓN DE LA INSULINA.

- La metformina constituye el primer escalón terapéutico junto con las modificaciones en el estilo de vida.
- Existen dos grandes grupos: las **biguanidas** (metformina), que disminuyen la producción hepática de glucosa y las **tiazolidindionas**, que actúan a nivel de tejido adiposo y músculo esquelético favoreciendo su captación.
- No estimulan la secreción de insulina endógena y por lo tanto no producen hipoglucemias.
- Pioglitazona mejora perfil lipídico, al inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo. Va asociada a ganancia ponderal. Indicada si existe resistencia insulínica (péptido C >2.7 ng/ml). Contraindicada en insuficiencia cardíaca (NYHA grado I a IV) e i. hepática.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Metformina (1)	Dianben® 850 comp y sobres Dianben® 1000 comp y sobres	850 mg	2500 mg	Contraindicada en i.renal y situaciones agudas (riesgo de acidosis láctica). Intolerancia GI.
Pioglitazona	Actos® 15 y 30 Glustin® 15 y 30	15 mg	45 mg	Contraindicada en i. cardíaca y hepática. AEMPS 2011: No prescribir a pacientes con cáncer de vejiga ni con hematuria macroscópica. Evaluar riesgo/beneficio en población anciana. Reevaluar a los 3-6 meses para asegurar que sólo los que tienen efecto beneficioso continúan tratamiento.
Pioglitazona+ metformina	Competact® 15/850 Glubrava® 15/850			
Pioglitazona+ glimepirida	Tandemact® 30/2 y 30/4			

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

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

3. TERAPIAS BASADAS EN EL SISTEMA INCRETINA.

Existen dos grandes grupos: incretín miméticos (análogos de GLP-1) e inhibidores de la DPP-4.

	ANÁLOGOS GLP-1	INHIBIDORES DPP-IV
Estimulan liberación de insulina dependiente de glucosa.	+	+
Inhiben secreción de glucagón.	+	+
Enlentecen vaciamiento gástrico (aumentan saciedad).	+	-
Disminuyen apetito.	+	-
Pérdida de peso.	+	-
Mejoría función/masa de células β .	+	+
Disminución de lipogénesis hepática (mejora de esteatosis hepática no alcohólica, EHNA).	+	-
Efectos cardiovasculares positivos sobre: f. endotelial, PA, función ventricular y respuesta a isquemia.	+	?
Vía de administración.	Subcutánea	Oral
Descenso HbA1c esperado (%)*.	0.5-1	0.5-0.8

* Recomendaciones ADA 2012.

ANÁLOGOS DE GLP-1.

En pacientes obesos, en mal control metabólico a pesar de medidas higiénico-dietéticas y metformina, en los que está recomendada la reducción ponderal, constituyen el primer escalón terapéutico. (*Supplementary data. Position Statement of the ADA and EASD. April 2012*).

	EXENATIDE (BYETTA® 5 y 10 µg)	LIRAGLUTIDE (VICTOZA®)
Origen	Saliva del Monstruo de Gila (Lagarto). Homología 53% con GLP-1 humano.	DNA recombinante (homología 97% con GLP-1 humano).
Posología (sc)	<ul style="list-style-type: none"> • Primer mes: 5 µg 2 veces/día. • Seguido de 10 µg 2 veces/día. • Administrar dentro de 60 min antes de las dos comidas principales (separadas al menos 6 h). 	<ul style="list-style-type: none"> • Una sólo vez/día, a la misma hora, independiente de comidas. • Primera semana 0.6 mg, posterior 1.2 mg. Dosis máxima 1.8 mg.
Eficacia*	Descenso -0.79 HbA1c (%).	Descenso -1.12 (HbA1c %).
Ef. 2arios (1)	Gastrointestinales.	Gastrointestinales.
Poblaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • I. Renal: no recomendada Acl. Cr<30ml/min. • No necesita ajuste de dosis en i. hepática. 	No recomendada en acl. Creatinina <60 ml/min. No recomendada en i. hepática.
	No requieren realización de controles de glucemia capilar. No asociadas a hipoglucemias.	

* Estudio LEAD-6.

(1) Muy infrecuente se han notificado casos de pancreatitis asociados a tto. con GLP-1; se recomienda advertir al paciente de los síntomas y discontinuar el tto. en caso de sospecha.

Indicaciones en ficha técnica:

A) **BYETTA** está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con:

- metformina
- sulfonilureas
- tiazolidindionas
- metformina y una sulfonilurea
- metformina y una tiazolidindiona

en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

BYETTA está también indicado como tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en adultos que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos.

B) **VICTOZA** está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico: En combinación con:

- Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia.
- Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de la terapia doble.

* En ficha técnica de insulina detemir consta la posible asociación de la misma a tto con liraglutide + metformina.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

A) **BYETTA:**

- Monitorizar INR en pacientes en tto. con anticoagulantes orales.
- En pacientes que precisen tto antibiótico o con inhibidores de la bomba de protones, administrar estos 1 h antes o 4 h después.

B) **VICTOZA:** se han notificado acontecimientos adversos tiroideos (aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea) especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente.

INHIBIDORES DE DPP-4.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL MONOTERAPIA	ASOCIACIÓN METFORMINA	I. RENAL			I. HEPÁTICA		APROBADA MONOTERAPIA	APROBACIÓN CON INSULINA
			Leve	Mod	Severa	Leve	Mod		
Vildagliptina (1)	Galvus 50 Jalra Xilarix	Eucreas 50/850 y 50/1000 Zomarist 50/850 y 50/1000 Icandra 50/850 y 50/1000	Sí	Sí (50mg/día)	Sí (50mg/día)	No	No	Sí	Sí
Sitagliptina	Januvia 100 Ristaben 100 Tesavel 100 Xelevia 100	Janumet 50/1000 Ristfor 50/1000 Efficib 50/1000 Velmetia 50/1000	Sí	Sí (50mg/día)	Sí (25mg/día)	Sí	No	Sí	Sí
Saxagliptina	Onglyza 2.5 y 5	Komboglyze 2.5/850 y 2.5/1000	Sí	Sí (2.5mg/día)	Sí (2.5mg/día)	Sí	No	No	Sí
Linagliptina	Trajenta	Jentaducto 2.5/850 y 2.5/1000	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

(1): Único DPP4 que, en monoterapia, requiere administrarse 2 veces/día.

4. FÁRMACOS QUE REDUCEN LA REABSORCIÓN RENAL DE GLUCOSA: inhibidores de SGLT2.

- El SGLT2 es responsable del 90% de la reabsorción de glucosa a nivel renal. Su inhibición va asociada a mejora del control glucémico.
- Único fármaco aprobado por la agencia española del medicamento: dapagliflocina (Forxiga®)*:
 - Aprobado tanto en monoterapia como en terapia combinada.
 - Se asocia a descenso de HbA1c 0.5-0.8%, pérdida de aproximadamente 3% de peso y discreta reducción de PA por su efecto diurético.
 - Reacciones adversas: hipoglucemia en combinación con SFO e insulina, infecciones del tracto genito-urinario, disuria y poliuria.

* **No comercializado todavía.**

5. FÁRMACOS QUE RETRASAN LA ABSORCIÓN INTESTINAL.

- Son los **inhibidores de las α -glucosidasas**, por lo que retrasan la absorción intestinal de glucosa, siendo discretamente útiles en el control de la hiperglucemia postprandial (Descenso HbA1c: 0.5%).
- Producen importantes efectos secundarios gastrointestinales (flautulencia, dolor abdominal, diarrea...). Ocasionalmente: hipertransaminasemia.
- En el caso de presentar hipoglucemia nunca debe corregirse con azúcares complejos.
- Comercializados: Plumarol®, Acarbosa®, Glumida®, Glucobay®, Diastabol®.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun; 35(6):1364-79. Epub 2012 Apr 19.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation (IDF) 2012.

INSULINOTERAPIA

Martín I

1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO.

- DM tipo 1.
- Pacientes con DM tipo 2 que a pesar de un correcto cumplimiento dietético y de tratamiento con dosis máxima de HGO y/o metformina, presentan HbA1c >7%.
- Cetoacidosis diabética o descompensación hiperosmolar.
- Diabetes gestacional, cuando fracasa la dieta. También durante la lactancia.
- Insuficiencia renal o hepática severa.
- DM tipo 2 en situaciones de estrés: infección, traumatismo, cirugía, tto. corticoideo...
- Diabetes secundaria a patología pancreática.

2. TIPOS DE INSULINA.

TIPO	ANALOGOS RÁPIDA	RÁPIDA (Humana)	INTERMEDIA	PROLONGADA (Análogo)	MEZCLA HUMANA	MEZCLA ANÁLOGO
NOMBRE COMERCIAL	NovoRapid FlexPen y vial Apidra SoloStar y vial Humalog KwikPen y vial	Actrapid Innolet y vial Humulina regular vial	Insulatard FlexPen y vial Humaolg basal KwikPen (NPL) Humulina NPH Pen y vial	Levemir FlexPen e InnoLet Lantus vial y SoloStar	Mixtard 30 Innolet y vial Humulina 30/70 Pen y vial	NovoMix 30, 50 y 70 FlexPen Humalog Mix 25 y Mix 50 KwikPen
Comienzo	5 min	30-45 min	2-4 h	2 h		
Pico	1-2 h	2-3 h	4-8 h	No pico		
Duración	4 h	5-8 h	10-16 h	24 h		
¿Cuándo inyectarla?	Inmediatamente antes de las comidas	15 min antes de la comida	15-30 min antes de comidas	Independiente de las comidas	15 min antes de comidas	Inmediatamente antes de las comidas
¿Dónde?	Abdomen	Abdomen/ Brazo	Muslo/Glúteo	Muslo/Glúteo	Abdomen/ Brazo	Abdomen

FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN.

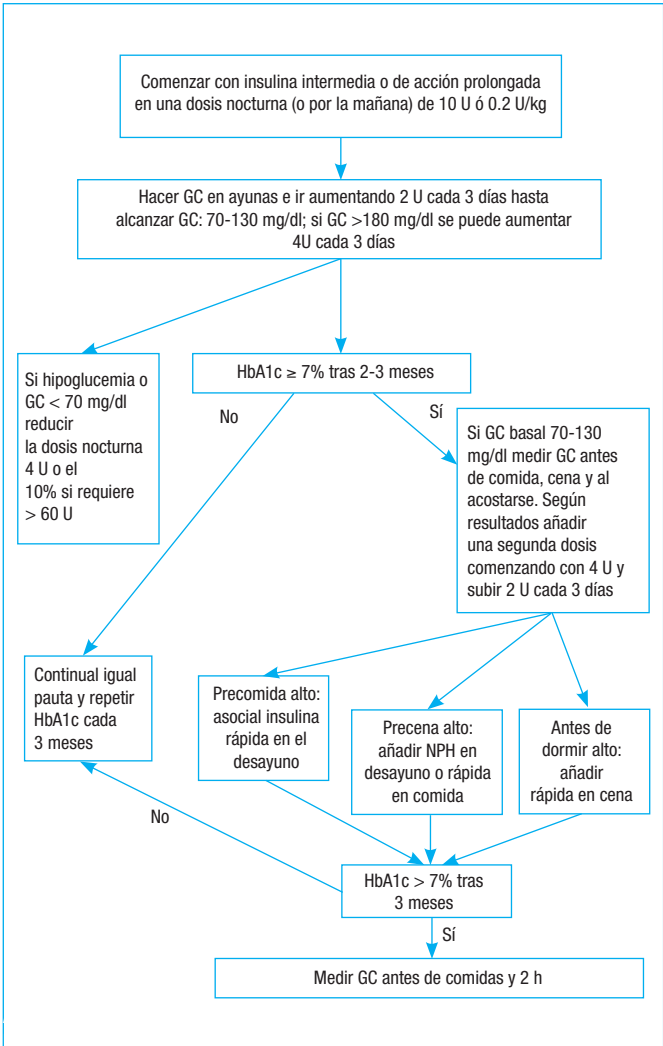
- Zona anatómica de inyección: máxima velocidad de absorción en el abdomen y mínima en muslo o nalga. Descartar siempre zonas de lipodistrofia.
- Ejercicio en la zona de inyección: aumenta la velocidad de absorción.
- Flujo sanguíneo subcutáneo: la absorción es más rápida con el masaje, ducha, baño.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

3. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.

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

4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE DIABÉTICO SOMETIDO A CIRUGÍA.

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



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

- Intervenir por la mañana, si es posible, estando en ayunas desde la noche anterior.
- Determinar glucemia capilar antes de la intervención y cada 2-4 horas.
- No administrar nada por vía oral antes de la IQ ni hasta que pruebe tolerancia.
- Pauta de insulinoterapia:

a) Paciente en **tratamiento dietético o con HGO:**

- No dar el HGO por la mañana (en caso de estar en tratamiento con metformina suspenderla 48 horas antes; si se ha utilizado contraste i.v. no reintroducirla hasta pasadas 48 horas). Los pacientes en tratamiento con Inhibidores DPP4 o con análogo del GLP-1 pueden mantener su tratamiento habitual hasta el día previo.
- Si necesitara insulina durante la cirugía hacerlo según la siguiente pauta:

GLUCEMIA (MG/DL)	INSULINA RÁPIDA
<200	Nada
200-250	4 U
250-300	6 U
>300	Cambiar a pauta i.v.

b) Paciente en **tratamiento insulínico:**

- Administrar la mitad de su dosis habitual de insulina intermedia (NPH). Si estuviera en tratamiento con insulina glargina o detemir administrar la noche previa la dosis completa (si fuera administrada por la mañana poner los 2/3 de dosis). Si mantiene tratamiento con análogos de insulina rápida no administrar la mañana de la intervención.

- . Si está con ISCI se aconseja aumentar la tasa basal en 0.2 UI hasta después de la intervención. Cada 2 horas hacer glucemia capilar para mantener glucemia entre 120-180 mg/dl. Si <120 mg/dl reducir la tasa basal al 50% durante 1 hora (suspenderla 30 min si glu <80) y si glucemia >180 pautar una TB temporal con una subida del 50%. En pruebas diagnósticas que conlleven radioactividad o RMN se aconseja desconectar la bomba (pauta de desconexión corta).
- Instaurar una perfusión de suero glucosado al 5% a pasar en 5 horas, realizando control de glucemia capilar cada 2 horas.
 - . Si glucemia <80 mg/dl: cambiar a suero glucosado al 10%.
 - . Si glucemia >250 mg/dl: añadir 6 U de insulina rápida en el suero.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN CIRUGÍA MAYOR.

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

GLUCEMIA (MG/DL)	SS +INSULINA	SG AL 5%	SG AL 10%
<70	5 ml/hora	150 ml/hora	75 ml/hora
71-100	10	125	“
101-150	15	100	“
151-200	20	“	“
201-250	30	“	“
251-300	40	75	“
>300	60	50	50

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

5. TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical practice guideline (January 2012). IDF 2012.

- En todo paciente al ingreso, sea o no diabético, se debe solicitar una determinación de glucemia plasmática. Si ésta es >140 mg/dl, debe monitorizarse al menos, 24-48 h. Igualmente, pacientes normoglucémicos que vayan a recibir tto. asociados a hiperglucemia (corticoides, nutrición enteral/parenteral, octreótide) deben tener control de GP.
- Todos los pacientes diabéticos hospitalizados deberían tener una determinación de HbA1c si no se dispone de ella en los 2-3 meses previos.

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO.

- Pacientes en estado crítico: glucemia 140-180 mg/dl (recomendación de la ADA e IDF 2012). El objetivo para UCI entre 110-140 puede plantearse en determinados casos, siempre que no suponga incremento en el nº de hipoglucemias.
- Pacientes no críticos: glucemia basal <140 mg/dl y postprandial <180 mg/dl. En pacientes con enfermedad en estadio terminal o con alto riesgo de hipoglucemias es razonable aumentar a <200 mg/dl.

MANEJO PRÁCTICO.

De forma global se recomienda suspender el tratamiento con HGO, siendo el tratamiento insulínico de elección. En la mayoría de los casos se realizará con insulina sc, reservando el tto. con insulina iv para CAD, hiperosmolar, paciente crítico y otras situaciones específicas (cirugía mayor, especialmente cirugía cardiaca, trasplante...)

TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA.

Tratamiento de elección: empleo de una pauta programada (con insulina basal y prandial: basal bolus) más pauta correctora. Se desaconseja el empleo aislado de pautas de rescate.

1. Pauta programada (requerimientos y tipo de insulina):

- a. 0.2-0.3 U/kg para pacientes >70 años o con FG <60 ml/min.
- b. 0.4 U/kg para pacientes en tto previo con HGO y/o con glucemias entre 150-200 mg/dl.
- c. 0.5 U/kg para pacientes en tto. insulínico previo y/o con glucemias >200 mg/dl.
- d. Distribuir la insulina aprox. 50% insulina basal y 50% prandial, administrando ésta antes de las comidas en

pacientes que coman, o cada 4-6 h en pacientes con NP o NE continua. En pacientes en dieta absoluta emplear sólo el componente basal más la pauta correctora si precisa (no insulina prandial).

- e. La insulina basal puede administrarse como una única dosis (insulina detemir/glargina) o en dos dosis (detemir/NPH). Existe evidencia de menor número de hipoglucemias con análogos.
- f. Como insulina prandial puede emplearse tanto insulina regular como análogos de insulina rápida (aspart/lispro/glulisina). El empleo de análogos tiene la ventaja adicional de por su rapidez de acción poder ser administrados inmediatamente antes, durante la comida o inmediatamente después (ayuda a evitar hipoglucemias derivadas de la administración de insulina regular cuando el paciente no come posteriormente).

2. Algoritmo orientativo de dosis correctora según la sensibilidad individual, valorada por los requerimientos de insulina (nº total de unidades de insulina: U) o el peso corporal (kg).

Glucemia	<35 U o <60 kg	35-60 U o 60-90 kg	60-90 U o 90-150 kg	>90 U o >150 kg
150-200	1	2	2	4
201-250	2	3	4	8
251-300	3	5	7	12
301-350	4	7	10	16
>350	5	8	12	20

La opción más habitual consiste en sumar la dosis correctora a la dosis prandial programada de insulina.

TRATAMIENTO CON INSULINA INTRAVENOSA.

Algoritmo orientativo:

Glucemia	Algoritmo 1 Ritmo de infusión (U/h)	Algoritmo 2 Ritmo de infusión (U/h)	Algoritmo 3 Ritmo de infusión (U/h)	Algoritmo 4 Ritmo de infusión (U/h)
<60	Protocolo hipoglucemia	Protocolo hipoglucemia	Protocolo hipoglucemia	Protocolo hipoglucemia
61-80	0	0	0.5	0.5
81-100	0	0.5	1	1.5
101-119	0.5	1	2	3
120-149	1	1.5	3	4
150-179	1.5	2	4	6
180-209	2	3	5	8
210-239	3	4	6	10
240-269	4	5	8	12
270-299	5	6	10	16
300-350	6	7	12	20
350-400	7	9	14	24
>400	8	12	16	28

Vía 1: SG al 5% a 100 ml/h (aprox.) o equivalente (SG al 10%, nutrición enteral o nutrición parenteral).

Vía 2: 2 opciones: 500 cc de SS al 0.9% + 50 UI de insulina regular (0.1 UI/ml).

100 cc de SS al 0.9% + 100 UI de insulina regular (1 U/h).

Como insulina puede emplearse tanto insulina regular como análogo de insulina rápida (aspart, lispro o glulisina). Glulisina es incompatible con SG y con Ringer.

Recomendaciones generales:

- Iniciar con algoritmo 1 en la mayoría de los casos; utilizar el algoritmo 2 si los requerimientos previos de insulina eran >80 UI, cirugía mayor, trasplante, tto. con glucocorticoides o NP.
- Cambiar a algoritmo superior si la glucemia se mantiene > al objetivo durante más de 2 h y cambia <50 mg/dl en 1h.
- Cambiar a algoritmo inferior si glucemias <80 mg/dl.
- Tratamiento hipoglucemias: suspender infusión de insulina. Administrar 25-50 ml de SG. Repetir cada 15 min si glucemia <60.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun; 35(6):1364-79. Epub 2012 Apr 19.
- Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1):16-38.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation (IDF) 2012.

OBJETIVOS DE CONTROL

Martín I

Standards of medical care in diabetes. Position statement ADA 2013: IDF 2012.

HbA1c	<7%
Glucemia preprandial	70-130 mg/dl
Glucemia postprandial	<180 mg/dl
Presión arterial	<140/80 mmHg
LDL-colesterol (1)	<100 mg/dl
HDL-colesterol	>40 mg/dl (varón) >50 (mujer)
Triglicéridos (2)	<150 mg/dl

(1) Según recomendaciones IDF 2012 objetivo LDL <80 mg/dl. En pacientes con enfermedad CV se recomienda LDL <70 mg/dl.

(2) Según IDF <200 mg/dl.

En pacientes de alto riesgo modificar objetivo de HbA1c según lo siguiente (*Review: Individualizing targets and tactics for high risk patients with Type 2 diabetes- Diabetes Care October 2012*):

- Situaciones que indican mayor riesgo que beneficio:
 - Complicaciones microvasculares o enfermedad cardiovascular establecida.
 - Corta esperanza de vida.
 - Hipoglucemia que requiere asistencia médica.
 - HbA1c previa >8.5%.
 Actitud: cambiar objetivo de HbA1c a 7-8%.
- Pobre respuesta a tratamiento estandar previo (disminución de HbA1c <0.5% en 4-12 meses).
Actitud: cambiar objetivo de HbA1c a 7-8%.
- Incapacidad de mantener HbA1c en el objetivo.
 - HbA1c >7% para pacientes con objetivo <7%.

- HbA1c <7 o >8% para pacientes de alto riesgo con objetivo entre 7-8%.

Actitud: derivar a equipo especializado.

CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Hipertensión arterial:

- Objetivo: PA <140/80 (B). Un objetivo de PAS<130 mmHg puede ser apropiado para determinados pacientes (por ej, jóvenes). Grado C.
- Screening: medir siempre la PA en todas las visitas (incluyendo la ortostática para descartar neuropatía autonómica); en caso de ser $\geq 130/80$ mmHg siempre debe confirmarse con una segunda determinación en un día diferente.
- Tratamiento:
 - Pacientes con una PAS entre 130-139 mmHg o PAD: 80-89 mmHg deben iniciar tratamiento no farmacológico durante un periodo de 3 meses. En caso de no alcanzar los objetivos de control debe instaurarse tratamiento farmacológico.
 - Pacientes con PA $\geq 140/90$ mmHg deben comenzar tto. farmacológico (siempre asociado a modificación de los hábitos de vida). Grado de evidencia A.
 - El tto. farmacológico debe incluir IECA o ARA II. Administrar uno o más antiHTA al acostarse (A).

Especificaciones:

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

Dislipemia:

- Objetivo: LDL-colesterol <100 mg/dl o <80 mg/dl según últimas recomendaciones IDF y <70 mg/dl en pacientes con enfermedad cv conocida; triglicéridos <150 mg/dl (según IDF <200) y HDL-colesterol >40 mg/dl (50 mg/dl en las mujeres).
- Tratamiento:
 - Inicialmente: modificación de los hábitos dietéticos (reducir ingesta de grasas saturadas, trans y colesterol, y aumentar ingesta de omega 3; y pérdida de peso en aquellos en que esté indicada) y estilo de vida (práctica de ejercicio físico regular). En caso de no alcanzar objetivos instaurar tratamiento farmacológico.
 - Las estatinas son indicadas como primera línea de tratamiento para reducir el LDL-colesterol. Están indicadas con grado de recomendación A en pacientes con enfermedad CV conocida y en aquellos que aunque no tengan CVD sean >40 años y tengan 1 o más factores de riesgo CV.
 - El tratamiento con fibratos en pacientes con HDL bajo reduce el número de eventos cardiovasculares. Están indicados como primera línea de tratamiento en la hipertrigliceridemia.

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

Recomendación:

- Prevención secundaria en adultos con enfermedad CV.
- Prevención primaria: en varones >50 años o mujeres >60 que tengan otro factor de riesgo CV (historia familiar, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria). Según IDF: no clara recomendación en prevención primaria, aún siendo paciente de riesgo.

No se recomienda en <21 años (Sd. Reye). Su asociación con clopidogrel puede ser útil en enfermedad CV severa,

y éste puede indicarse en caso de intolerancia, alergia o contraindicación de aspirina.

1. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation (IDF) 2012.

DIABETES GESTACIONAL*Martínez-Bermejo E, Sanchón R***1. CONCEPTO.**

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a la glucosa que ocurre durante el embarazo. El embarazo es una situación diabetogénica, ya que el metabolismo materno se adapta para proporcionar al feto un suministro constante de sustratos. A partir de la segunda mitad de la gestación, varias hormonas tales como la progesterona, estrógenos, cortisol y lactógeno placentario humano dan lugar a una insulinoresistencia que favorece el catabolismo materno para aumentar el paso de glucosa al feto. La diabetes gestacional se producirá cuando a esta insulinoresistencia característica de la segunda mitad de la gestación, se le une otra propia de la madre, haciendo que la reserva pancreática sea insuficiente para vencer a ambas.

La diabetes gestacional afecta aproximadamente a un 7% de los embarazos, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.

FACTORES DE RIESGO DE DIABETES GESTACIONAL

Edad ≥ 35 años.

Grupo étnico de riesgo para diabetes.

Obesidad.

Historia de diabetes en familiares de primer grado.

Historia personal de tolerancia anormal a la glucosa.

Diabetes gestacional previa.

Embarazo previo con un recién nacido macrosómico (>4000 gr).

Síndrome de ovario poliquístico.

Es importante diferenciar la diabetes gestacional de hiperglucemias no diagnosticadas previamente y reconocidas por primera vez en el embarazo, que se corresponden con diabetes tipo 1, tipo 2, tipo MODY o LADA, entre otras.

2. DIAGNÓSTICO.

Los criterios diagnósticos de la diabetes gestacional han sido modificados a raíz del estudio HAPO (*Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome*), que relaciona la aparición de complicaciones materno-fetales graves con niveles de glucosa inferiores a los puntos corte empleados con los criterios clásicos. En España, el uso de estos nuevos criterios no se ha universalizado ya que su instauración aumentaría de forma considerable la prevalencia de DG y no existen estudios coste-efectivos.

1. Criterios clásicos de diagnóstico de diabetes gestacional.

La *prueba de cribado o de O'Sullivan* se realiza a las pacientes de alto riesgo (edad ≥ 35 años, obesidad, historia de diabetes en familiares de primer grado, diabetes gestacional o macrosomía fetal previa, intolerancia a la glucosa previa) en la primera visita y entre la semana 24 y la 28 de forma universal. En este test se administran 50 g de glucosa por vía oral y se mide la glucemia plasmática basal y una hora después. Clásicamente se considera positivo cuando la glucemia a la hora es ≥ 140 mg/dl.

Cuando el test de O'Sullivan es positivo, se realiza una *sobrecarga oral de glucosa con 100 g*. La prueba se realiza tras ayuno nocturno de 8-14 horas y después de al menos tres días de dieta sin restricción de hidratos de carbono ni de ejercicio físico. Durante la realización de la prueba la paciente debe permanecer sentada y no fumar. Se mide la glucemia basal y después se hacen determinaciones cada hora durante 3 horas. La prueba se considera positiva cuando dos o más determinaciones superan los límites establecidos. Si se encuentra sólo un valor patológico, la curva es indeterminada y se repite la sobrecarga en 4 semanas. Si en la ecografía del 3^{er} trimestre se sospecha diabetes gestacional (macrosomía fetal o hidramnios) se solicitará esta prueba aunque el estudio previo del metabolismo hidrocarbonado hubiera resultado normal.

Valores de SOG recomendados por 1-3 rd <i>International Workshop Conference on Gestational Diabetes.</i> Grupo Español Diabetes y Embarazo (GEDE 2005).	Valores SOG recomendados por 4-5 th <i>International Workshop Conference on Gestational Diabetes.</i>
Basal: ≥ 105 mg/dl	Basal: ≥ 95 mg/dl
1 ^a hora: ≥ 190 mg/dl	1 ^a hora: ≥ 180 mg/dl
2 ^a hora: ≥ 165 mg/dl	2 ^a hora: ≥ 155 mg/dl
3 ^a hora: ≥ 145 mg/dl	3 ^a hora: ≥ 140 mg/dl

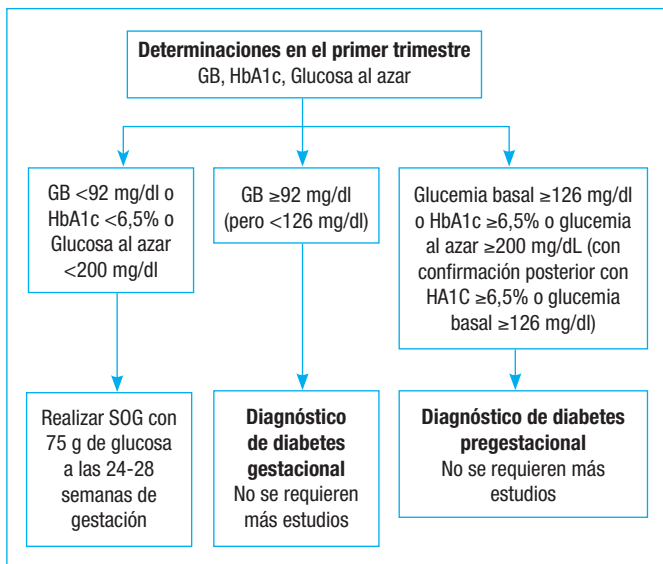
Los puntos de corte para la SOG con 100 gr varían según los centros. Los más antiguos datan del año 1979 y son los recomendados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Otros centros utilizan una modificación de estos primeros valores realizada por Carpenter y Coustan en el año 1982.

2. Nuevos criterios de diabetes gestacional. Son los establecidos por la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group a raíz del estudio HAPO, siendo los criterios que recomienda la ADA en sus últimos consensos. Consiste en la realización de una sobrecarga de glucosa con 75 g a todas las gestantes en la semana 24-28. Un valor alterado es suficiente para hacer el diagnóstico.

Valores de referencia SOG (75 g) 2 horas (<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG)</i> <i>y American Diabetes Association (ADA)</i>)
Basal: ≥ 92 mg/dl
1 ^a hora: ≥ 180 mg/dl
2 ^a hora: ≥ 153 mg/dl

En la primera visita se aconseja la realización de pruebas para

detección de diabetes que han pasado desapercibidas y que existían antes del embarazo (Diabetes Pregestacional) en pacientes de alto riesgo.



Protocolo de evaluación de diabetes gestacional según la IADPSG.

3. TRATAMIENTO.

Una vez realizado el diagnóstico, se debe comenzar con el tratamiento lo antes posible, dado que un adecuado control disminuye la morbilidad materna y fetal. Éste se basa en los siguientes pilares: tratamiento dietético, ejercicio físico, valoración del control glucémico y medias farmacológicas si no se consigue dicho control.

1. Tratamiento dietético.

Las recomendaciones dietéticas propuestas a la gestante

con diabetes gestacional deben encaminarse a favorecer la normoglucemia, prevenir la cetosis y permitir la adecuada ganancia ponderal. Los requerimientos calóricos tienen en cuenta el estado nutricional previo al embarazo y se calculan en función del peso. Normalmente son necesarias entre 1800-2500 kcal al día. No se aconsejan dietas muy restrictivas (<1200 kcal).

REQUERIMIENTOS CALÓRICOS EN EL EMBARAZO	
IMC (Índice de Masa Corporal previo a gestación)	Cálculo según peso actual
Bajo peso	35-40 kcal/kg/día
Normopeso	30-35 kcal/kg/día
Sobrepeso	25 kcal/kg/día
Obesidad	12-15 kcal/kg/día

La distribución de los macronutrientes es la siguiente: 40-50% carbohidratos, 30-40% lípidos y 12-20% proteínas. La paciente debe realizar tres comidas principales (desayuno, comida y cena), media mañana, merienda y suplemento nocturno para evitar cetosis.

Es fundamental el peso exacto de los alimentos, sobre todo de los hidratos de carbono, dado que su cantidad en una comida se relaciona de forma directa con la glucosa postprandial. Las proteínas deben distribuirse a lo largo de las distintas comidas para adecuar el contenido calórico y promover la saciedad. La ingesta de grasas saturadas debe ser menor del 7% de las calorías totales diarias.

2. Ejercicio físico.

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

3. Valoración del control glucémico.

La paciente debe realizarse controles de glucemia capilar antes y después de las comidas. Aunque la frecuencia idónea de la monitorización varía en distintos estudios, la realización de 6 puntos a días alternos parece ser apropiada. Se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en orina (cetonuria) de forma habitual en las pacientes con diabetes gestacional. Su presencia suele deberse a un aporte inadecuado de hidratos de carbono.

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO	
Ayunas	< 95 mg/dl
1 hora postprandial	< 140 mg/dl
2 horas postprandial	< 120 mg/dl

4. Medidas farmacológicas.

Si con medidas no farmacológicas no se consigue llegar a los objetivos de control descritos, debe iniciarse el tratamiento con insulina. No se recomienda el empleo de los hipoglucemiantes orales en el embarazo, y el uso de bombas de insulina no ha demostrado mejores resultados obstétricos respecto a las pautas de insulina convencional. Se recomienda la insulinización cuando se detectan 2 o más valores superiores a los objetivos de control en un intervalo de 15 días. Además, las pacientes con fetos macrosómicos (perímetro abdominal por encima del percentil 75) parecen beneficiarse de la insulinización aunque no presenten o tengan leve hiperglucemia.

Respecto al tipo de insulina, pueden usarse con seguridad las insulinas de acción intermedia: NPH (*Humulina NPH*[®], *Insulatard*[®]) y NPL (*Humalog Basal*[®]), la insulina de acción rápida (*Actrapid*[®], *Humulina Regular*[®]), los análogos de insulina de acción rápida: lispro (*Humalog*[®]) y aspart (*NovoRapid*[®]), y la insulina de acción prolongada detemir (*Levemir*[®]).

La dosis total de insulina varía según grupo étnico, obesidad, grado de hiperglucemia y semana de gestación. De inicio suelen requerirse entre 0,2-0,3 Ui/kg/día, pudiendo llegar a necesitarse hasta 1-2 Ui/kg/día a lo largo del embarazo.

Un esquema orientativo como pauta de insulinización puede ser el siguiente:

- Hiperglucemia antes del desayuno: usar una insulina intermedia (NPH, NPL) antes de acostarse a dosis de 0,2-0,3 ui/kg/día, o insulina detemir (*Levemir*[®]).
- Hiperglucemia postprandial: pautar análogos de insulina rápida (aspart o lispro) a 1,5 Ui por 10 gr de HC en desayuno y 1 Ui por 10 gr de HC en comida y cena.
- Hiperglucemia tanto preprandial como postprandial, usar un régimen de 6 pinchazos (insulina intermedia + análogos de insulina rápida) antes de las tres comidas principales o uso de insulinas premezcladas. Dosis de inicio entre 0,3-0,8 Ui/kg/día, repartidas en una proporción 50% insulina intermedia, 50% insulina prandial.

4. COMPLICACIONES.

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

La macrosomía es la complicación más frecuente y se define como un peso al nacer superior a 4 kg o superior al percentil 90 para la edad gestacional. La macrosomía fetal da lugar a una frecuencia aumentada de partos traumáticos, con posibilidad de fractura de clavícula, lesión del plexo braquial y aumento de la frecuencia de cesáreas.

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

COMPLICACIONES DE LA DIABETES GESTACIONAL	
MATERNAS	Preeclampsia. Polihidramnios. Parto por cesárea.
FETALES	Macrosomía. Parto traumático. Parto prematuro. Mortalidad perinatal. Ictericia neonatal. Policitemia. Hipoglucemia. Hiperbilirrubinemia. Hipocalcemia. Distress respiratorio.

Las malformaciones congénitas son la principal causa de mortalidad y morbilidad grave en los niños de madres con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 pregestacional. Varios estudios han demostrado la asociación entre la hiperglucemia materna durante el período de embriogénesis y la frecuencia elevada de abortos y malformaciones congénitas. Por ello, la teratogenicidad secundaria a hiperglucemia se produce casi exclusivamente en las pacientes con diabetes pregestacional. En la diabetes gestacional, la frecuencia de malformaciones congénitas no es superior a la de la población general.

Se recomienda, por lo tanto, que en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que desean gestación se realice un control preconcepcional estricto. El control glucémico óptimo en el momento de la concepción y durante el primer trimestre minimiza el riesgo de malformaciones congénitas.

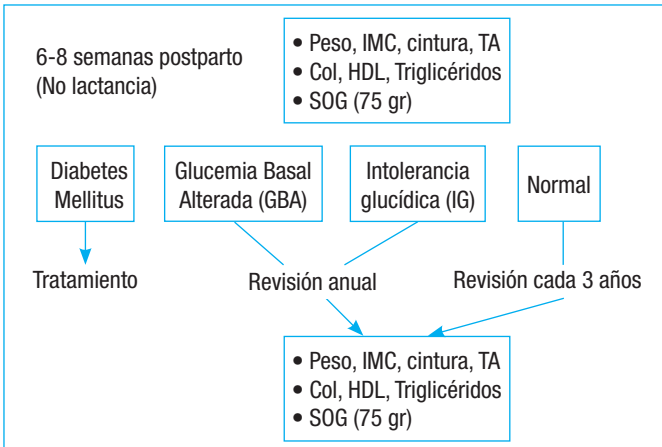
Las malformaciones congénitas relacionadas con la hiperglucemia afectan principalmente al sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida) y al sistema cardiovascular. También se han descrito malformaciones gastrointestinales, genitourinarias y esqueléticas.

5. PRONÓSTICO.

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

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

Puesto que las pacientes con diabetes gestacional tienen un riesgo de un 8% anual de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, debe realizarse un consejo sobre hábitos de vida, mantenimiento de normopeso y realización de ejercicio físico; así como reevaluación del estado del metabolismo hidrocarbonado de forma periódica. El tratamiento con *Metformina*, aunque fuera de ficha técnica, puede plantearse en pacientes con prediabetes, especialmente en mujeres <60 años, IMC >35 kg/m² y diabetes gestacional previa.



Protocolo de evaluación de diabetes gestacional según la IADPSG.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, vol 36, supplement 1. January 2013.
- Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2008. 148:759-765.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010. 33,676.
- Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006. 35:53-78.
- Kim C , Herman WH, Vijan S. Efficacy and Cost of Postpartum Screening Strategies for Diabetes Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007. 30:1102-1106.
- Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. Clinical Diabetes. 2007;25(2): 57-63.
- Luis Felipe Pallardo, Lucrecia Herranz de la Morena, Antonio González, Mercedes Jánez. Diabetes y Embarazo. EdikaMed SL. 2008.
- Diabetes mellitus y embarazo. "Guía asistencial". 3ª edición. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. 2005.

SECCIÓN II. ENDOCRINOLOGÍA

HIPOPITUITARISMO

Valero MA

1. CAUSAS Y CLÍNICA.

- Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, del tiempo de instauración, de la edad del paciente y de la hormona u hormonas deficitarias.

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

2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- RMN hipotálamo hipofisaria.
- Analítica: niveles basales hormonales (PRL, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona, estradiol, IGF-1) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria.

PRUEBAS DINÁMICAS PARA DÉFICIT HORMONALES.***Evaluación del déficit de GH.***

- La determinación basal de GH carece de valor.
- Un valor de IGF-1 inferior a 84 ng/ml presenta una sensibilidad 69% y una especificidad del 89% para déficit de GH, subiendo ésta al 100% si se asocia a déficit de 3-4 hormonas hipofisarias. Un valor de IGF-1 normal no excluye déficit de GH (un tercio de los déficit tiene IGF-1 normal). Por ello, es preciso realizar pruebas de estimulación. Los niveles de IGF-1 disminuyen con IMC <22. También disminuye IGF-1 en DM mal controlada, malnutrición, enfermedad hepática y otros estados catabólicos. En la obesidad los niveles son normales o levemente disminuidos.
- Los adultos con déficit de GH idiopático de inicio en la infancia, precisan dos test de estímulo ya que la mayoría no tienen un déficit grave del adulto.
- Para diagnosticar un déficit de GH aislado se necesitan al menos 2 de las siguientes pruebas que demuestren falta de respuesta adecuada. En los pacientes con enfermedad hipotálamo hipofisaria y en los que tienen otro déficit asociado basta una prueba de estímulo. Los test de estímulo se deben realizar después de sustituir otros déficits asociados. Se recomienda la realización de hipoglucemia insulínica (HI) y GHRH+arginina, cuando no es posible, se realizará test de glucagón. La obesidad disminuye la respuesta de GH a los test de estímulo. Standard calibración GH recomendado 98/574.
- Hipoglucemia insulínica (HI) (gold standard) con 0.1-0.15 UI/kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y GH (y cortisol) en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Una respuesta máxima de GH mayor de 7-10 ng/ml es la normal. En el déficit severo la respuesta es menor de 3 ng/mL. Contraindicación: cardiopatía isquémica, epilepsia, enferm. cerebrovascular, >60 años.
- Test de estímulo con glucagón (30 µg/kg, máx. 1mg sc o IM). Tiempos 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min. Mismos criterios que HI. Náusea, emesis ocasional.

- Test de arginina. Mismos tiempos y criterios que la HI.
- Test de GHRH con arginina: 0,5 g/kg IV, máx. 30 g. durante 30 minutos, seguido de un bolo de GHRH de 1 µg/kg IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos. El punto de corte para déficit es variable según el IMC. Rubefacción facial y sabor metálico, tras administración de GHRH. Rendimiento similar a test de hipoglucemia insulínica. Puede tener respuestas de GH falsamente normales en los pacientes con origen hipotalámico de menos de 10 años de evolución (RT craneal...)
- Test de GHRH (1 µg/kg IV en bolo) seguido de GHRP-6 (1 µg/kg IV) recogiendo muestras en tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos. En el déficit severo la GH es <10 ng/ml. Rendimiento similar a test de hipoglucemia insulínica.

Evaluación del déficit de ACTH.

- Cortisol basal (8:00-9:00 de la mañana). <3-5 confirma y >18 excluye. Si déficit determinar ACTH.
- Hipoglucemia insulínica con 0.05-0.1 UI/kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y cortisol en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 min. Una respuesta máxima de cortisol mayor de 20 µg/dL es la normal.
- Test de ACTH con 250 µg IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30 y 60 para cortisol. Respuesta normal es un pico mayor de 20 µg/dL.

Evaluación del déficit de gonadotrofinas.

- En mujeres con menstruaciones regulares se descarta, en varones con testosterona normal (8:00-10:00 AM) también se descarta y no hace falta determinar gonadotrofinas. Si no es así, se procede a la determinación basal de FSH y LH. En los hipogonadismos hipogonadotropos siempre descartar hiperprolactinemia. En los pacientes con obesidad determinar SHBG para calcular testosterona libre calculada.
- Densitometría

Evaluación del déficit de TSH.

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

3. TRATAMIENTO.**REPOSICIÓN DE HORMONAS DE ÓRGANOS DIANA.**

- **Glucocorticoides:** *Hidrocortisona (Hidraltesona® comp. 20 mg)*: 1/2 comp. en desayuno, cuarto en comida y cuarto en merienda (20 mg/d), en algunos pacientes 1 comp. en desayuno y medio por la tarde (30 mg/d). Otros: *Prednisona (Dacortín® comp. 5 mg)* 5 mg en noche en monodosis. *Dexametasona (Fortecortín®, comp 1 mg)* en dosis de 0,5 mg/noche. Valorar dosis en función de clínica e iones. (Ver capítulo de insuficiencia suprarrenal).
- **Levotiroxina** (*Levothroid® comp. 50, 100 µg, Dexnon® comp. 100, Eutirox® 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg*): en >50 años o hipotiroidismo de larga evolución, comenzar por 25-50 µg/d y aumentar cada 3-4 semanas hasta mantener T4L en la mitad superior del intervalo normal. Dosis habitual 1.5-1.6 µg/kg/d. Antes de iniciar tratamiento comprobar que no existe déficit de ACTH asociado. Aumentar dosis en caso de embarazo, tratamiento con carbamacepina, fenitoina, rifampicina, colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico y sulfato ferroso. Suele precisar disminución de dosis de anticoagulantes.
- **Estrógenos** (*Equín® comp. 0,625, Estraderm TTS®, 25, 50, 100, µUI, Absorlent® parche 50 µUI*) dosis diaria de 0,3-0,6 mg ininterrumpido (hasta los 50 años) o dos parches a la semana (comenzando por el de 50) asociando gestágenos en las mujeres con endometrio, como acetato de *medroxiprogesterona (Progevera®, comp. 5 y 10 mg)* 10 mg al día desde el día 14 del ciclo hasta el 22, momento en que se deja sin hormonas. En las mujeres jóvenes se prefieren ACO con estrógenos a bajas dosis (20-30 µg/día de etinilestradiol).

PREPARADOS DE TESTOSTERONA		
Undecanoato de testosterona	Reandron [®] , 1g, 4ml, 632 mg de testosterona.	1 ampolla IM cada 10-14 semanas de formas lenta y profunda. Al inicio puede ser necesario cada 6 semanas. Medir testosterona los últimos días de tratamiento, debiendo estar en el tercio inferior de la normalidad, si no es así acortar el periodo interdosis.
Cipionato de testosterona	Testex Prolongatum [®] amp 100 y 250 mg.	Dosis IM única de 100-250 mg cada 28 días inicialmente. Se puede aumentar cada 15 e incluso cada 10 días dependiendo de la respuesta.
Propionato de testosterona	Testex solución amp. 25 mg.	Dosis IM de 25 mg cada 2-3 días. Preparado poco usado dado que para el mantenimiento se prefieren los preparados anteriores.
Testosterona en parche	Testopatch [®] 1.2, 1.8, 2.4 mg.	Dos parches cada 48 horas. No colocar sobre prominencias óseas ni zonas de presión. Cambiar de localización después de retirar.
Testosterona en gel al 1%	Testim gel [®] , tubos de 50 (50 mg de testosterona) o Testogel [®] , sobres de 5 g, (50 mg de testosterona).	Biodisponibilidad del 9-14%. Lavar las manos después de la aplicación. Determinar testosterona antes de la dosis diaria, y esperar, al menos, una semana de tratamiento. El gel se aplica por la mañana, a la misma hora.

- **Testosterona.** Controles periódicos (inicio, 3 meses y después anual) de PSA, perfil hepático, lipídico, testosterona y hemograma. Si la concentración de PSA es >4 ng/ml al inicio o se eleva $>0,75$ ng/ml/año realizar ECO±biopsia prostática. Efectos adversos: ginecomastia, poliglobulia, alopecia, SAHS, alt. del perfil lipídico. Contraindicaciones: Carcinoma de mama, próstata o tumores hepáticos. Poliglobulia, SAHS no tratado. Precaución en Insuf. renal, hepática o cardíaca grave.

REPOSICIÓN DE HORMONAS HIPOFISARIAS.

Se precisa en dos circunstancias: tratamiento con GH en los pacientes con déficit de hormona de crecimiento y gonadotrofinas para estimular la función gonadal en pacientes hipogonádicos que deseen fertilidad (*ver capítulo correspondiente*).

- *GH* recombinante (Saizen® Genotonorm®, Norditropin®, Nutropin®, Humatrope®). Indicaciones en adultos:
 - Déficit de GH grave del adulto causado por enf. hipotálamo hipofisaria y asociado a otro déficit que no sea prolactina,
 - Déficit de GH aislado de la infancia. Reevaluar como los adultos. Si es por enf. hipotálamo hipofisaria asociada a otro déficit no es necesaria reevaluación.
 - Déficit de GH por alteración genética (gen GHRH, receptor GHRH o GH).

Administración subcutánea diaria antes de acostarse. En adultos iniciar con 0.2-0.4 mg/día. Reevaluar dosis en 6 semanas (se puede subir 0.1-0.2 mg) para mantener IGF-1 normal para sexo y edad, no suelen precisar más de 1 mg/día. Cuando se estabilice en nivel de IGF-1, revisiones semestrales.

Contraindicaciones: neoplasia activa, enfermedad tumoral hipofisaria no controlada, HTC, retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa, alergia GH o excipientes, Sd Prader Willi severamente obesos o con insufic. respiratoria severa.

E. adversos: edema, cefalea, artralgias, Sd del tunel del carpo, HTC benigna. Si aparecen disminuir dosis a la mitad

o suspender y reevaluar en 1-2 semanas.

Antes del tratamiento con GH debemos rellenar el informe de solicitud al Ministerio de Sanidad en el que se debe reflejar: test de calidad de vida, analítica básica, hemograma, acl. Creatinina, niveles de IGF-1, cortisol, prolactina, estradiol o testosterona, TSH, T4L, FA fraccionada, osteocalcina, y niveles de hidroxiprolina, piridolinas y N-telopéptido en orina de 24 horas. Además del resultado de la RMN, EKG, densitometría, campimetría y FO si paciente diabético.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Clemmons DR. The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:377-383.
- García-Mayor R. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(5):193-8.
- Halperin I et al. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1):34-43.
- Leal-Cerro A et al. Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral. Reunión de consenso. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(6):293-302.
- Mauri M, alfayate R. Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de hormona del crecimiento. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(4):225-229.
- Melmed S, Kleingberg D. Adenohipófisis. En Williams, Tratado de Endocrinología. 11ª edición, año 2009. Pag: 159-267.
- Molitch ME et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine Society Practice Clinical Guideline. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2011; 96:1587-1609.
- Snider PJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism. *Up to Date* 2012.

HIPERPROLACTINEMIA

Valero MA

1. CLÍNICA Y ETIOLOGÍA.

- La hiperprolactinemia produce un hipogonadismo hipogonadotropo, con las manifestaciones clínicas del mismo (disminución de la libido, infertilidad, osteoporosis, pérdida de caracteres sexuales secundarios, impotencia y ginecomastia en el varón y alteraciones menstruales en la mujer...) Es la 2ª causa más frecuente de amenorrea secundaria. La galactorrea aparece en el 50-80% de las mujeres y en menor proporción en el varón. Cuando existe un macroprolactinoma, pueden aparecer síntomas por efecto masa (pérdida de visión, cefalea, déficit neurológico, hipopituitarismo).
- La causa más frecuente de hiperprolactinemia son los fármacos (estrógenos, opiáceos, neurolépticos, depletors de neurotransmisores, etc.), pero es preciso descartar otras causas que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria (sección del tallo hipofisario, tumores o lesiones infiltrativas o granulomatosas hipotalámicas, prolactinomas, adenomas no funcionantes o funcionantes que comprimen el tallo, etc.). En los casos de insuficiencia hepática o renal puede aumentar la prolactina, al igual que con el herpes zóster torácico, traumatismo torácico, estrés grave, anorexia nerviosa, hipotiroidismo y SOP.
- Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes (60%). En la mujer un 90% son microadenomas y en varones un 60% macroadenomas. Un 5-10% de microprolactinomas, evolucionan hacia macroprolactinoma.

2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y DE IMAGEN.

- PRL basal: entre 50-100 µg/L son típicos de causas secundarias, idiopática o algunos microprolactinomas; entre 150-250 sin

HIPERPROLACTINEMIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

- Antidepresivos: inhibidores de la monoaminoxidasa (imipramina, etc.), amoxapina, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina.
- Antihipertensivos: reserpina, metildopa, verapamilo.
- Opiáceos: morfina, heroína.
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol).
- Neurolépticos como las fenotiacinas (clorpromazina, perfenazina, flufenazina, torazina, promazina, fluoperazina, trifluoperazina, etc.), el haloperidol, clozapina.
- Otros: Estrógenos, terapia de reemplazo hormonal, benzodiazepinas, cimetidina (i.v.), betaendorfinas, GABA, serotonina, noradrenalina, cocaína, metoclopramida, sulpiride, domperidona, risperidona, cisapride, Inhibidores de las proteasas.

embarazo característico del prolactinoma; >250 casi siempre macroprolactinoma. En los pacientes con hiperprolactinemia idiopática, asintomáticos o poco sintomáticos, y con escasa respuesta a los agonistas dopaminérgicos, debemos descartar la presencia de macroprolactinemia (MPRL). Cuando la determinación de PRL en el sobrenadante es mayor del 60% se descarta MPRL y si es menor del 30% se confirma.

- Test de embarazo: causa más frecuente de amenorrea secundaria. La prolactina se eleva hasta valores 10 veces lo normal.
- TSH, T4L: el hipotiroidismo primario aumenta la PRL.
- RM hipofisaria.
- Descartar fármacos y otras causas.
- Descartar hipopituitarismo si macroprolactinoma.
- Se realizará campimetría si existen síntomas clínicos o radiológicos, sugerentes de afectación quiasmática.

3. TRATAMIENTO: ACTITUD Y PREPARADOS.

- **Macroprolactinoma:** tratar siempre ya que en caso contrario su crecimiento puede comprometer estructuras vecinas. Comenzar con tratamiento médico. Si fracasa, la cirugía transesfenoidal es de 2ª elección, y si fracasa pasar a radioterapia.
- **Microprolactinoma:** En mujeres posmenopáusicas o asintomáticas, podemos realizar seguimiento sin tratamiento. En el resto, tratamiento médico. Quirúrgico si fracasa.
- **Hiperprolactinemia idiopática:** seguimiento o tratamiento médico.
- **Hiperprolactinemia secundaria a medicación:** si no existe clínica, no es necesario suspenderla.
- **Hiperprolactinemia y psicotropos:** Reevaluar 3 días después de suspender medicación, si ésto es posible. No utilizar fármacos agonistas dopaminérgicos. Si no es posible suspender la medicación, pedir RMN y se puede utilizar terapia hormonal sustitutiva (THS).

PREPARADOS EN TRATAMIENTO MÉDICO.

- Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección de la hiperprolactinemia. Reducen los niveles de prolactina y la masa tumoral. Una vez que se ha conseguido la normoprolactinemia, cesa la galactorrea y los ciclos ovulatorios reaparecen, restaurándose la fertilidad y el riesgo de embarazo. Las alteraciones de los campos visuales mejoran con el tratamiento médico en el 90% de los pacientes. Con bromocriptina un 66% de pacientes logra disminución de masa tumoral de aproximadamente el 50%, mientras que con cabergolina se logra en un 90% de pacientes. Mantener la dosis más baja posible. Se deberá administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, síndrome de Raynaud, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y antecedentes de trastornos psicóticos. Causas de resistencia secundaria: Carcinoma, incumplimiento terapéutico o THS.

- **Bromocriptina** (*Parlodel*[®], comp. 2,5 y 5 mg) es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva (iniciar con 1,25 mg/noche y subir 1,25 cada 3 días) para reducir los efectos colaterales (15-25% de los pacientes): náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. Tomar la medicación con las comidas reduce esta sintomatología. Dividir dosis en 2-3 tomas/día. Normaliza los valores de prolactina en el 73% de los casos.
- **Lisuride** (*Dopergin*[®] comp. 0,2 y 1 mg): similar a la bromocriptina. (0,4-2 mg/día en 3-4 dosis).
- **Quinagolida** (*Norprolac*[®] comp. 25, 50 y 75 µg): menos efectos secundarios que la bromocriptina y una eficacia mayor. Eficaz en el 40% de los pacientes resistentes a bromocriptina. Se comienza por 25 µg/d durante 3 días, luego 50 µg/d otros 3 días y la dosis de mantenimiento son 75 µg/d en toma única. Si es preciso subir 75 µg cada 4 semanas. Dosis máxima hasta 600 µg/d se han utilizado. Normaliza prolactina en 80-100% de microprolactinomas y 40-85% de macroprolactinomas.
- **Cabergolina** (*Dostinex*[®] comp. 0,5 mg): menos efectos secundarios que la bromocriptina y mayor eficacia. Antes del inicio del tratamiento se debe solicitar ecocardiograma (repetir a los 3-6 meses), Rx torax, creatinina y VSG, repetir anualmente excepto Rx. CI: trastornos fibróticos y valvulopatía cardiaca. Los prolactinomas resistentes a bromocriptina responden hasta en un 80% a cabergolina. Comenzar por 0.25 mg/2 veces/sem., luego aumentar hasta 0.5/2veces/sem. de mantenimiento. Si es preciso aumentar 0.5 mg por semana a intervalos mensuales. Dosis máxima 3 mg/sem. Controla la hiperprolactinemia en el 80-100% de micro y 50-85% de los macroadenomas.
- Si resistencia o intolerancia, probar otro fármaco.

4. SEGUIMIENTO.

- **Hiperprolactinemia idiopática o secundaria:** controles anuales de prolactina durante 5 años, repitiendo la RM a los 5 años.

EN LOS CASOS DE EMBARAZO/LACTANCIA	
SI SE DESEA EMBARAZO	Esperar 6 meses con bromocriptina y anticoncepción no hormonal.
SI YA EMBARAZO SIN EVIDENCIA DE TUMOR O MICROPROLACTINOMA	Suspender la medicación y evaluación posterior clínica cada 2-3 meses. Riesgo de crecimiento: 1%.
SI YA EMBARAZO Y EVIDENCIA DE MACROPROLACTINOMA	Mantener dosis mínimas de agonista y evaluación clínica cada 2-3 meses. RM sin gadolinio y campimetría si síntomas de compresión. Riesgo de crecimiento: 23,3%
SI LACTANCIA	Suspender medicación. Si precisa RM, suspender lactancia hasta 48 horas después de gadolinio.

- **Microprolactinoma:** PRL basal al mes de inicio de tratamiento y después cada 6-12 meses. Si es estable repetir la RM al año y a los 5 años. Si existen cambios clínicos o bioquímicos repetir la RM. La Endocrino Society (2011) afirma que si tras dos años de tratamiento, se normaliza la prolactina, ha desaparecido el microadenoma en RMN y toma dosis bajas se puede suspender la medicación y realizar seguimiento con prolactina trimestral durante el primer año y después anual. La probabilidad de remisión persistente es del 32% en hiperprolactinemia idiopática, 21% en microprolactinomas y 16% en macroprolactinomas.
- **Macroprolactinoma:** PRL al mes de inicio de tratamiento y campimetría si estaba alterada. RM a los 2-3 meses. Luego dependiendo de respuesta inicial. Reevaluar resto de función hipofisaria.
- Reevaluar la necesidad de uso después de embarazo y menopausia.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-273.
- Colao A, Di Sarno A, Capabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003; 349:2021-2031.
- De Luis DA, Becerra A, Lahera M, Botella JI, Valero MA, Varela C A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinqgolide and the treatment of hyperprolactinemic patients.. *J Endocr Invest* 2000; 23:428-434.
- Guillam MP, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006; 27: 485-534.
- Kars M, Delgado V, Holman ER, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no critical heart disease after 8 years dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3348-3356.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96 (2):273-288.
- Moreno B, Obiols G, Paramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinomas y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocr Nutr*. 2005; 52(1):9,17.
- Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonist in patients with hyperprolactinemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011, 18:264-268.
- Torres E, Reyes R, Fernández-García D y Alonso G. Hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(2):59-64.

ACROMEGALIA

Valero MA

1. DIAGNÓSTICO.

- IGF-1 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo). Puede estar falsamente disminuido en enf. sistémicas, insuf. renal o hepática, malnutrición y DM mal controlada.
- GH en tiempos -15 ,0, 30, 60, 90, 120 minutos, tras 75 g. de glucosa <1 ng/ml con IRMA o <2 ng/ml con RIA excluye. Para aumentar la sensibilidad se recomienda utilizar un nadir de <0.4 (AGC 2009 y AACE 2011). Los pacientes con malnutrición o anorexia, embarazo, adolescencia, DM mal controlada, obesidad, insuf. renal o hepática, pueden no suprimir.
- IGF-BP3 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo).
- Una GH basal o al azar $<0,4$ ng/ml, con IGF-1 normal, ajustada a edad y sexo excluye el diagnóstico.
- Necesario realizar RM, prolactina y función hipofisaria.
- Si existe diagnóstico bioquímico, con RMN normal se trata de una acromegalia extrahipofisaria: Determinar GHRH y TAC toracoabdominal. Lo más frecuente tumor carcinoide de pulmón o de páncreas.

2. CRITERIOS DE CURACIÓN.

- Criterios bioquímicos que actualmente son:
 - GH basal <1 . GH tras SOG <1 con IRMA (utilizando análisis ultrasensible podría ser <0.4) y <2 ng/ml con RIA.
 - IGF-1 normal para sexo y edad.
- Consiguiendo éstos se iguala la mortalidad a la población general (en la acromegalia aumentada sobre todo por alteraciones CV y tumores).
- La ausencia de restos tumorales, ha desaparecido de los consensos.

3. TRATAMIENTO.

CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL.

- Tratamiento de primera elección. En centros de referencia, consigue el control bioquímico:
 - Microadenomas: 75-95%.
 - Macroadenomas: 40-68%. Depende sobre todo del grado de invasión.
- La tasa de complicaciones de la cirugía es inferior al 7% (diabetes insípida, SIADH, fístula de LCR, meningitis, parálisis oculomotora, alt. de visión).
- Si recidiva o fracaso de la primera cirugía se puede plantear reintervención cuando es posible una resección tumoral completa.

RADIOTERAPIA.

- La RT es recomendada como terapia adyuvante en pacientes con enf. activa a pesar de tratamiento médico o quirúrgico.
- Los criterios de curación se alcanzan entre un 29-60% de los pacientes que reciben radioterapia según las series.
- Las desventajas de un período largo de tiempo hasta conseguir el efecto (meses o años) y la alta incidencia de hipopituitarismo con el tiempo (hasta un 50%) hacen que muchos autores la aconsejen solamente en tumores grandes o invasivos que no puedan ser extirpados totalmente en la cirugía. Reevaluación función hipofisaria anual.
- Frente a la radioterapia convencional, se dispone de nuevas técnicas de alta precisión con varias sesiones (radioterapia estereotáxica (REF)) o altas dosis en una única sesión (radiocirugía con gamma knife o acelerador lineal). Estas nuevas técnicas disminuyen el número de complicaciones. Si resto tumoral importante (>3 cm), especialmente si es invasor la REF sería de elección. La RCG, si resto <3 cm y alejado 3-5 mm de vía óptica.

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA (AS).

Características:

- En el tratamiento prequirúrgico consiguen una disminución del volumen tumoral que podría ser de interés en los macroadenomas invasores.
- Eficacia: 50-70% normalizan IGF-1. Disminución del tamaño tumoral en 25-70% de los pacientes.
- Efectos adversos: coleditiasis o barro biliar (15-30%), dolor abdominal, diarrea, malabsorción, náuseas.
- Indicaciones: están indicados en casos de falta de eficacia o contraindicación de la cirugía, complemento de la radioterapia o preferencia del paciente (no desea operarse ni radiarse). También se podría utilizar de primera elección en los pacientes en los que resulta improbable que la cirugía pueda eliminar totalmente el tumor (invasión ósea y/o del seno cavernoso) y no exista compromiso visual ni neurológico.
- Se debe realizar una ecografía abdominal, para valoración de coleditiasis, antes de instaurar el tratamiento.

Preparados:

- Titular dosis cada 3 meses en función de efectos secundarios y niveles de GH e IGF-1.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.

- Indicaciones: fracaso de los anteriores. Dar en combinación con análogos de somatostatina.
- Bromocriptina (a dosis de hasta 30 mg/d).
- Cabergolina: En pacientes con respuesta parcial a AS, su asociación puede controlar al 50% de pacientes. Dosis 1 mg/2 veces por semana, inicio progresivo.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH (ARGH).

- Pegvisomant (*Somavert*[®] 10, 15, 20). Indicado en monoterapia. Se administra en inyecciones subcutáneas (10-30 mg/día, aumentar de 5 en 5 según eficacia, cada 4-6 semanas) y es una opción en acromegalia no controlada con análogos de somatostatina tras cirugía o radioterapia. Normaliza IGF-1

FORMAS DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA COMERCIALIZADAS		
Octreótido	Sandostatín [®] , amp. 0,05, 0,1 y 1 mg.	Dosis habitual: 100-250 µg/tres dosis/d. Máximo de 1500 µg/d. Se aplica por vía subcutánea en dosis repetidas diariamente. Dada la posibilidad de análogos de liberación lenta, su uso ha quedado limitado a descartar efecto adverso grave antes de comenzar la administración de octreótido-LAR.
Octreótido de liberación lenta	Sandostatín LAR [®] amp. 10, 20, 30 mg.	20-30 mg/cada 28 días vía intramuscular profunda en dosis única.
Lanreótido de liberación retardada	Somatulina [®] 30 mg.	30 mg/14 d. Vía intramuscular profunda en dosis única. Se puede aumentar la frecuencia de administración en una inyección cada 10 días si no responden a la pauta anterior.
Lanreótido de liberación retardada y administración sc profunda	Somatulina Autogel [®] 60, 90 y 120 mg.	Se administra en el cuadrante superoexterno de la nalga, alternando cada mes. Ventajas sobre Somatulina [®] : mayor vida media, administración más sencilla y menos dolorosa. Paso de Somatulina [®] a Somatulina Autogel [®] : si se administraba Somatulina [®] cada 14, 10 ó 7 días, se pondrá respectivamente 60, 90 ó 120 mg de Somatulina Autogel [®] cada 28 días.

en el 90-95% de los pacientes. Controlar el crecimiento tumoral por RMN (antes de inicio de tratamiento, a los 6, 12 meses y después anual). Efectos 2º: 1-5% elevación de transaminasas

3 veces el valor normal, suele ser transitoria aunque no se modifique dosis. Control de transaminasas de forma mensual el primer semestre, trimestral el 2º semestre y posteriormente cada 6 meses. Si afectación hepática severa suspender.

4. SEGUIMIENTO.

- Posquirúrgico: Reemplazar función adrenal adecuadamente. Monitorizar función hipofisaria posterior durante las dos primeras semanas. Reevaluar función hipofisaria anterior a las 6-12 semanas.
- Determinación de IGF-1 y SOG (GH) 3-6 meses tras cirugía, si mejoría pero no normalización repetir antes de decidir nuevo tratamiento. Repetir semestralmente durante 2 años y posteriormente de forma anual. La SOG no es útil si tratamiento con AS o ARGH.
- Solicitar RMN a los 3-4 meses poscirugía, y después de forma anual.
- Tras el fallo de la cirugía, valorar tratamiento médico o radioterapia según los niveles de IGF-1 y el tamaño del resto tumoral.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7):3141-3148.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva F et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:526-529.
- Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM. American association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocrine Practice* 2011; 17(Suppl.4):1-44.
- Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4114-4123.
- Lucas T. Acromegalia. *Endocrinol Nutr*.2005: Volumen 52, monográfico 3. Pag:1-59.
- Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-1517.
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355:2558-73.

MASAS HIPOFISARIAS

Valero MA

1. CLASIFICACIÓN.

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

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Estos tumores, presentan manifestaciones hormonales (hiper o hiposecreción hormonal) y por efecto masa:

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

3. ADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE (AHNF).

- Los adenomas hipofisarios suponen el 10-15% de todas las neoplasias intracraneales y son la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales, tras los gliomas y los meningiomas. Se hallan presentes en el 5-23% (media 10.6%) de series necrósicas. En estudios neurorradiológicos de población general no seleccionada, aparecen en el 10%. Pueden ser primarios o formar parte de un MEN 1.
- Los AHNF, son los macroadenomas más frecuentes. La presencia de diabetes insípida es poco frecuente en los casos de macroadenoma no funcionante y su presencia debe hacernos pensar en una lesión no hipofisaria. Pueden producir hiperprolactinemia leve por compresión del tallo hipofisario. Los tumores no funcionantes representan en las series modernas tan sólo un 10-20% del total de los adenomas. Muchos de los que se creían no funcionantes son en realidad productores de glicoproteínas (LH, FSH, subunidad alfa) sin expresión clínica.
- Se clasifica como funcionante, si existe una hipersecreción hormonal detectable en plasma y ésta es causante de un síndrome clínico específico. Los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes son los productores de prolactina, en segundo lugar los de GH y en tercer lugar los combinados de GH y prolactina. Los productores de TSH son raros (1%) y su diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. Se caracteriza por la presencia de tumor en la RM y cociente a-subunidad/TSH elevado.

DIAGNÓSTICO.

- El abordaje diagnóstico de los AHNF y de los gonadotropinomas incluye RMN y evaluación hormonal (prolactina, IGF-1, TSH, T4L, cortisol sérico, cortisol libre urinario, LH, FSH, testosterona y subunidad alfa), para

descartar hipersecreción y también hipopituitarismo. En la RMN isointenso o hipointenso en T1 respecto al tejido hipofisario normal, no se realiza tras contraste.

- En las masas paraselares de origen incierto, el mejor método para conseguir un diagnóstico exacto puede ser el examen histopatológico de los tejidos.
- Si la lesión contacta con el quiasma óptico se realizará una exploración oftalmológica completa (campimetría, fondo de ojo y agudeza visual).

TRATAMIENTO.

- Indicaciones de cirugía: alteración del campo visual o compresión del nervio óptico o quiasma, otras alteraciones oftalmológicas o neurológicas por compresión, apoplejía hipofisaria (*ver abajo*). Se puede considerar cirugía en pacientes con crecimiento tumoral, pérdida de función hipofisaria, cefalea no controlada y mujer con deseo de embarazo y lesión cercana al quiasma.
- El tratamiento inicial de estos tumores es la extirpación quirúrgica por vía transesfenoidal, si es posible. La radioterapia convencional o, preferiblemente, las nuevas técnicas (radiocirugía o radioterapia estereotáxica fraccionada) se utiliza para tratar y prevenir las recurrencias (tumor residual importante). En pacientes con RT, valoración de la función hipofisaria semestral y, a partir del segundo año, anual. El tratamiento farmacológico no ha demostrado tener eficacia.
- Después de la cirugía, seguimiento con RMN a los seis meses y después anual durante los primeros 5 años y posteriormente cada 2 años. Si hipopituitarismo prequirúrgico reevaluar 6-8 semanas poscirugía. El paciente debe acudir a consulta, de nuevo, si aparece cefalea o disminución del campo visual. Definimos remisión, como la ausencia de tumor en la RMN y también cuando la lesión permanece estable en el tiempo.

SEGUIMIENTO SIN CIRUGÍA.

- En los menores de 20 mm se recomienda una actitud

OTRAS MASAS HIPOFISARIAS	
Craneofaringioma	La diabetes insípida es a menudo la manifestación más precoz del cuadro clínico. Raramente son malignos. Pueden ser grandes (>10 cm). RMN: Cuando son intraselares la aparición de un borde separado del tejido hipofisario normal, lo diferencia del adenoma hipofisario. TAC: características calcificaciones floculantes o convexas. El tratamiento es cirugía radical y, a veces, se combina con radioterapia. Recidiva 20%.
Quiste de Rathke	En la RMN presentan un aspecto heterogéneo, siendo hiperintensos en T1 e hipointensos en T2. Se produce hipocaptación de contraste en T1. La visualización de la pared del quiste permite diferenciarlo de un craneofaringioma. En cuanto al tratamiento, la mayoría es asintomático y deben someterse a una vigilancia periódica. Si es necesaria la cirugía, el paciente debe ser sometido a revisiones rutinarias.
Meningiomas	Hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, realce intenso tras la administración de contraste.
Metástasis	Isointenso en T1 con realce tras la administración de contraste. Habitualmente el cáncer es conocido y está diseminado. Corresponde, generalmente, a un carcinoma de mama o pulmón. Si el diagnóstico es evidente, la irradiación de la hipófisis a dosis bajas puede ser suficiente para disminuir el tamaño de las metástasis y su morbilidad.
Apoplejía hipofisaria	Clínica y evolución: cefalea intensa, rigidez de nuca, afectación de pares craneales, trastornos visuales, hipoglucemia, fiebre, alteración del nivel de conciencia y shock. Diagnóstico por pruebas de imagen. La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente, pero algunos pueden tener una insuficiencia hipofisaria crónica. La posterior atrofia del tejido adenohipofisario infartado, da lugar a una silla turca parcial o totalmente vacía. Tratamiento: En los pacientes sin afectación del nivel de conciencia y sin afectación visual se puede seguir una actitud expectante con soporte hormonal.

conservadora con control estrecho del paciente para detectar cambios hormonales y, en el tamaño tumoral (RMN), a los 6 meses, y después anualmente durante 3 años, para posteriormente espaciarlos cada 2-3 años si la lesión permanece estable. Puede estar indicada su extirpación previa al embarazo.

- En las lesiones menores de 10 mm, si no existe sospecha clínica de afectación hormonal, se recomienda realizar estudio hormonal completo en >5 mm y determinación de prolactina sérica en el resto. No es necesario descartar alteraciones campimétricas (si no contacta con el quiasma). En lesiones de entre 4 y 9 mm no funcionantes se realizará RMN sin evaluación de hipopituitarismo, en un año. Si permanece estable, repetir cada 1-2 años durante 3 años y posteriormente espaciar revisiones, con seguimiento indefinido. Algunos autores recomiendan que se tenga una vigilancia especial de las lesiones en las cuales se detecta sangrado, por su mayor tendencia a volver a sangrar.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment of follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3717-3726.
- Fernandez-Basells MM, Murad MH, Barwise A et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):905-912.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L. Pituitary incidentalomas: an endocrinology society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):894-904.
- Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catala M, Lucas T. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y nutrición*; 2006 vol. 53(1):13-18.
- Melmed S, Kleingberg D. Adenohipófisis. En Williams, Tratado de Endocrinología. 11ª edición, 2009. Pag: 163-184.
- Saeger W, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:203-16.

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

- Disminución de la secreción de vasopresina (AVP) o de su acción caracterizada por poliuria diluida (vol >50 mL/kg/d y Osm-u <300 mosm/L).

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES INSÍPIDA

Central (DIC)	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida: idiopática 25%, tumoral 25%, postneurocirugía 20%, traumatismo 18%. Ver causas de hipopituitarismo. • Hereditaria (generalmente no se manifiesta en el nacimiento): la mayoría autosómica dominante. Herencia autosómica recesiva, destaca el S. Wölfram o DIDMOAD.
Nefrogénica (DIN)	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida: litio (20% de los pacientes que lo toman), demeclociclina, anfotericina, metoxifluorano, cisplatino, rifampicina, exceso de mineralcorticoides, hipopotasemia (<3 mg/dl), hipercalcemia (>11 mg/dl), diuresis osmótica. También en enf. renales como amiloidosis, sarcoidosis, mieloma, pielonefritis, uropatía obstructiva o NTA. • Hereditaria (se manifiesta en el primer año de vida): ligada al X (alteración del receptor V2), otra más rara autosómica recesiva (alteración de aquaporina-2, también puede ser autosómica dominante).
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • DI del embarazo por aumento del metabolismo de la ADH por exceso de vasopresinasa placentaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

• **Polidipsia primaria (PP).** Conjunto de enfermedades y situaciones en que aumenta la ingesta de agua de forma inadecuada para la Osm-p con el consiguiente aumento del volumen circulante, disminución de la AVP y excreción de orina hipotónica en cantidad aumentada. La poliuria por ingesta excesiva de líquidos o diuréticos, puede originar una deficiencia secundaria de respuesta a la AVP al anular el gradiente de concentración medular y suprimir la función de la aquaporina. Se soluciona a las 24-48 horas después de corregir la poliuria. En estos casos, si se hace un ensayo terapéutico con desmopresina persiste polidipsia y desarrollan hiponatremia. Se clasifica en tres grupos:

- *PP psicógena*: asociada a pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica, como esquizofrenia o trastorno obsesivo-compulsivo. Los pacientes beben sin sed, resultado de los impulsos psicopatológicos.
- *PP yatrógena*: consumo excesivo de agua por creencia en sus beneficios (adelgazante, asociado a dietas, porque “elimina toxinas”, etc.). En casos extremos se asocia al consumo de diuréticos.
- *PP dipsogénica* (también llamada diabetes insípida dipsogénica): cambio en el umbral del osmorregulador con aumento de la sed, bien idiopático o bien por lesión hipotalámica que afecte al centro de la sed (ej: sarcoidosis, enf desmielinizantes, TCE, etc.). Inicio gradual con síntomas fluctuantes.

Estas formas pueden ser indistinguibles de la DI parcial, tanto central como nefrogénica como gestacional en la presentación clínica, y pueden dar resultados similares en el test de deshidratación, siendo necesaria la determinación plasmática o urinaria de AVP para su diagnóstico diferencial (sobre todo la forma dipsogénica, que también precisa realización de RM).

• **Hipernatremia adípica:** enfermedad rara, caracterizada por pérdida de la sed con deshidratación hipertónica y que asocia signos de hipovolemia, generalmente con

hipoK e hiperuricemia. Se debe a agenesia o destrucción del receptor hipotalámico que regula la sed. En la mayoría de los pacientes no existe DI porque producen AVP como respuesta a estímulos de hipovolemia, pero al rehidratarse vuelven a perder la secreción de AVP y a tener poliuria.

2. DIAGNÓSTICO.

- **Determinar la poliuria** (>3 l/d o >50 ml/kg/día o >100 en los niños) con ingesta ad libitum de agua. Solicitar sodio y **osmolaridad** plasmática, osmolaridad urinaria y recogida de orina de 24 horas con cálculo de creatinina.
 - La DI tiene poliuria, sed y polidipsia (si no hay alteración del centro de la sed) de comienzo brusco (DIC), nicturia, orina hipotónica (densidad <1005 , osm <300 mmol/kg), osm plasmática >287 y Na elevado.
 - La disminución de la sed y la diuresis durante la noche y la presencia de patología psiquiátrica, orienta hacia una PP, así como los valores de osm-plasm <280 y/o Na <137 y ácido úrico disminuido.
 - Una osm-plam >295 y/o Na >145 con poliuria y orina diluida <300 , con ac. úrico >5 se sospecha DI. Si la sed no está alterada los pacientes no suelen deshidratarse y presentan sodio normal.
 - Un sodio normal con osm-urin $>600-800$ excluye DI.
- **Test de deshidratación (de Miller):** Se realiza mediante abstinencia de ingesta hídrica desde las 12 de la noche hasta las 8h de la mañana siguiente. Si la poliuria es muy intensa se puede acortar el período de deshidratación empezando a mitad de la noche, alrededor de las 5 h. A partir de las 8 h, tras vaciar la vejiga el paciente, se determinan el sodio y la osmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria, volumen urinario y el peso del paciente cada hora.
 - Si durante la prueba se alcanza Osm-urin $>600-800$ mOsm/kg, se descarta DI y se diagnostica PP.

- Si Osm-uri <300 se trata de DIC completa o DIN completa. Tras DDAVP, si osm-orina aumenta >50% es una DIC completa, si es <50% es una DIN.
- Si Osm-uri 300-800 puede ser PP, DIC parcial o DIN parcial.

Cuando dos osmolaridades urinarias varíen menos de 30 mosmol/kg (plateau) o cuando se pierde un 5% del peso corporal u osm-plasm >295, o sodio plasmático >150 meq/L, se administra vasopresina (5 unidades sc) o DDAVP (1-2 microg. sc. o 10 microg. vía nasal) y se mide la osm urinaria a los 0, 30, 60, 90 ,120 min.

- **Niveles de ADH y coceptina** basal y después de deprivación de agua (para diferenciar DIN de DIC parcial).
- **RM craneal.** Ausencia de señal hiperintensa de neurohipófisis en T1 en la mayoría de pacientes con DIC y presencia en >80% de sujetos normales.
- **Estudio funcional hipófisis anterior.**
- Es conveniente que estos pacientes lleven pulseras o medallas indicando su enfermedad.

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

3. TRATAMIENTO.

PÉRDIDA DE AGUA AGUDA.

- Los pacientes hipotensos o con sintomatología severa del SNC precisan SS 0,9% IV. Si no utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).
- Calcular el déficit de agua como: Def H₂O = 0,6 x peso premórbido x (1-[140/Na-plasm]). Corregir lento, en 48-72 h.
- Disminuir la Osm-plasm 0.5-1 mosm/kg/h o disminuir el Na 0.5 mmol/L/h, nunca más de 12 mmol/L/24 h.

TRATAMIENTO CRÓNICO DIC.

- Clorpropamida (*Diabinese*®): la hipoglucemia limita su acción. Puede ser útil en DIC parcial.
- Desmopresina (DDAVP). Se inicia con una dosis única, se administrará nocturna a baja dosis (Ej: 50 µgr), aumentando dosis en función de respuesta y valorar segunda dosis en función de duración de respuesta. Se puede descansar un día a la semana, pero no suele ser necesario ya que el paciente bebe menos por disminución de la sed. Efectos secundarios: cefalea, náuseas y dolor abdominal. Mantener diuresis entre 2-4 litros/día. Control de osmolaridad y sodio plasmático el día 1 y 4 y después cada 1-2 semanas inicialmente. Cuando se establezca trimestral y después semestral. En caso de intoxicación por agua se manifiesta como hiponatremia: cefalea, ganancia de peso, náuseas, vómitos y en casos graves convulsiones.

TRATAMIENTO CRÓNICO DIN.

- Dieta baja en sodio.
- Intentar respuesta a DDAVP (es raro).
- Tiacidas y otros diuréticos: Hidroclorotiacida (*Hidrosaluretil*®) 50-100 mg/día. Amiloride (asociación con la anterior = *Ameride*®) 5-20 mg/d.
- Los AINEs como tratamiento coadyuvante en DIN. Indometacina (*Inacid*® 100-150 mg/d).

PREPARADOS COMERCIALES DE DESMOPRESINA		
Preparación para inyección SC o IV	Minurín® amp con 4 µg/mL.	Administrar 2-4 µg/d en una o dos dosis al día.
Vía nasal	Minurín® o Desmopresina Mede® 0,1 mg/mL EFG.	Administrar dosis total diaria de 10-40 µgr/d (0,1-0,4 ml) en una o dos dosis. Inicio acción 30 minutos. Efectos adversos: congestión e irritación nasal, cefalea, náusea.
Vía oral	Desmopresina Teva® 0,2 mg.	Dosis inicial 100 microg./8h. Dosis habitual 200-1200 microg./día. Inicio acción en 1 hora. Tomar fuera de las comidas.
Vía sublingual	Minurín flas® 120 µg.	Equivale a 200 µg de Desmopresina Teva® y 10 µg de vía nasal. Comenzar con 60 µg/8 horas y ajustar según respuesta del paciente.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. Up to Date 2012.
- Bichet D. Treatment of central diabetes insipidus. Up to date 2012.
- Catalá M, Gilsanz A et al. Diagnóstico y tratamiento de trastornos de la neurohipófisis. Endocrinol Nutr 2007; 54(1):23-33.
- Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(10): 3426-3437.
- Ghosh A, McIver B, Schwartz GL. Enfermedades hipotálamo hipofisarias. En Mayo Clinic Boardd Review. 2012:6-15.
- Robinson AG, Verbalis JG. Neurohipofisis. En Williams, Tratado de Endocrinología. 11ª edición, 2009. Pag: 269-302.
- Sands JM, et al. Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med. 2006; 144: 186-94.

SECRECIÓN INADECUADA DE VASOPRESINA

Valero MA, Botella JI

1. ETIOLOGÍA.

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

2. DIAGNÓSTICO.

- Es la causa más frecuente de hiponatremia con euvolemia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SIADH.

- **Esenciales:**

- Sodio plasmático <135 mmol/l.
- Osmolaridad plasmática <275 mosm/kg.
- Concentración urinaria inadecuada: Osm-o >100 mosm/kg.

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

- Ausencia de síntomas de hipo (hipotensión ortostática, taquicardia...) o hipervolemia (edema, ascitis...)
- Na urinario >40 meq/l con ingesta salina e hídrica normal.
- Descartar hipotiroidismo e insuficiencia renal, suprarrenal o toma de diuréticos.

• **Complementarios:**

- Test de sobrecarga hídrica (administrar 20 ml/kg vía oral en 10-20 minutos, midiendo osm plasma y orina cada 30 min durante 4 horas) con excreción menor del 90% del agua administrada a las 4 h e incapacidad para reducir la osm-orina <100 mosm/kg (prueba contraindicada en hipoNa <125).
- Niveles de ADH plasmática inapropiadamente elevados para la osm del plasma.

3. TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA.

- Tratamiento etiológico y normalización del VEC (aporte hidroelectrolítico o diuréticos). Corregir hipoxemia. La velocidad de corrección se determina por la gravedad clínica.
- Hiponatremia hipovolémica. SSF 0.9%.
- Hiponatremia normovolémica. Restricción de agua.
- Hiponatremia hipervolémica. Restricción de agua y sodio, junto con furosemida.

HIPONATREMIA GRAVE (<120) O SINTOMATOLOGÍA MODERADA-GRAVE DEL SNC (náuseas, vómitos, desorientación, confusión, somnolencia, distress respiratorio, convulsiones, coma).

- Objetivo: Corregir el Na 1-2 mmol/L/h en sintomáticos y 0,5 mmol/L/h en asintomáticos con límite máximo de 8-10 mmol/L/24 h y 18 mmol/48 h. Si síntomas severos corregir 2-4 meq/L en las primeras 2-4 horas. No más rápido para evitar síndrome de desmielinización osmótica (disartria, paraparesia, cuadriparesia, letargia, coma). Valorar acción correctora para evitar SDO, si aumento >8 mmol/L en las primeras cuatro horas (aporte hídrico, SG5% 6 ml/kg/h durante dos horas o desmopresina 1-2 µg sc o iv cada 6-8 horas). Monitorizar la natremia cada 2-4 horas, hasta alcanzar niveles de sodio en plasma de 120-125 meq/L, a partir de esta cifra reposición más lenta y tratamiento como en fase crónica, *ver abajo*. Los niños, mujeres en edad fértil y pacientes con patología craneal expansiva son el grupo de pacientes con mayor riesgo de sintomatología neurológica.
- Infusión salino IV. Calcular el Na total a corregir = (Na deseado - Na real) x 0,6 x peso. Recordar que SS 0.9% tiene 154 mmol/L (usar solo en hipovolémica). El SS 3% tiene 513 mmol/L ClNa, se debe utilizar si síntomas o sodio <120: 0.5 ml x kg peso del paciente/hora, si convulsiones o coma administrar 1-2 ml/kg peso/hora.
- Furosemida IV o vía oral. Muy útil cuando Osm-o >350.

- Vaptanes. *Ver abajo*. Nunca administrar junto a hipertónico.
- Restricción hídrica.

HIPONATREMIA CRÓNICA (>48 horas) o síntomas leves.

Objetivo ≥ 135 meq/L.

- Corrección más lenta, especialmente en pacientes con malnutrición, hipocaliemia o anciano frágil.
- Restricción hídrica (no realizar si hemorragia subaracnoidea): 500 ml/día (en los casos en que el $\text{NaU} + \text{KUrinario}/\text{Nap} = 0.5-1$) -1000 mL/d (si $\text{NaU} + \text{KUrinario}/\text{Nap} < 0.5$). Aumento de ingesta de cloruro sódico en la dieta, mínimo 5 g. En casos refractarios, podemos iniciar tratamiento farmacológico.
- Furosemida. *Ver arriba*.
- Litio (*Plenur*[®]): 1 comp. = 400 mg. Dosis entre 800 – 1800 mg/d. La dieta hiposódica aumenta su toxicidad. No aconsejable su uso por los efectos tóxicos.
- Demeclociclina (no comercializado en España): Dosis entre 600 y 1200 mg/d.
- Vaptanes. Tolvaptán (*Samsca*[®] 15, 30): Único vaptan comercializado en España. Se administra una vez/día preferiblemente por la mañana. Las primeras 24 horas es mejor no restringir líquidos ni utilizar furosemida. No usar en hipovolemia. Iniciar a una dosis de 15 mg/día, incrementar a 30 mg/día y de 30-60 mg/día a intervalos de 24 h. o más. El tratamiento debe iniciarse en el hospital con control de natremia y balance hídrico a las 6, 12 y 24 horas. Disminuir dosis o suspender si a las 6 horas la natremia aumenta más de 5 mmol/L, o más de 8 a las 12 horas, o más de 12 mmol/L a las 24 horas o natremia >145 mmol/L. Aumentar dosis si a las 24 horas <135 mmol/l y aumento de sodio <8mmol/L. Se metaboliza por citocromo P450 3A4 y por ello precaución cuando se utilizan inhibidores (ketoconazol, macrólidos, diltiazem...) o inductores (carbamecequina, rifampicina, barbitúricos...). Dosis de 60 mg, incrementan niveles de digoxinemia. Indicaciones: Restricción hídrica no factible, $\text{NaU} + \text{KUrinario}/\text{Nap} > 1$, si Naplasmático (NAP) aumenta <2 mmol/L/día en dos días consecutivos de restricción hídrica.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356:064-72.
- Marco Martínez J. Hiponatremia: clasificación y diagnóstico diferencial. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(Supl.2):2-9
- Robinson AG, Verbalis J.G Neurohipofisis. En Williams, Tratado de Endocrinología. 11ª edición, 2009. Pag: 269-302.
- Runkle I, Villabona et al. Algoritmo de tratamiento de hiponatremia. Documento de consenso SEN, SEMI y SEEN. Mayo 2012.
- Siragy HM. Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options. *Endocr Pract.* 2006;12: 446-57.
- Sterns RH. Treatment of hyponatremia: Síndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. 2012 Up To Date.
- Velasco Cano M.V., Runkle de la Vega I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(Supl.2):22-29.
- Verbalis J.G. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(Supl.2):30-40.

HIPOCRECIMIENTOS

Sánchez Al

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

- Considerar talla baja a estudio si $<P3$ o $-2DS$ para edad y sexo (dentro de la población de referencia) o velocidad de crecimiento (VC) $<P5$ para edad y sexo (mínimo 6 meses). Curvas de crecimiento de referencia nacionales (estudio transversal español 2008; estudio longitudinal y transversal Fundación Orbegozo).

2. EVALUACIÓN CLÍNICA.

- Antecedentes familiares (talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo). Indicación de estudio genético (5-30% de los déficit de GH tienen familiar de primer grado afecto)
- Antecedentes personales: Incidencias durante el embarazo, fármacos, tóxicos, virus. Parto traumático, CIR (recien nacido con peso y talla $<2DS$ respecto a la media para su edad gestacional. Retraso psicomotor. Alimentación. Enfermedades tratamientos previos (esteroides, QT, RT)
- Presencia de rasgos dismórficos y microcefalia se asocian con alt cromosómicas (Turner, Down), Smes.dismórficos no cromosómicos (Russell-Silver, Noonan), CIR por restricción intrauterina (tabaco, alcohol, preeclampsia, infecciones maternas)
- Con obesidad: Cushing, déficit de GH, hipotiroidismo
- Con bajo peso: malnutrición primaria o secundaria a enf. Sistémicas (anorexia, malabsorción, diarrea, aumento del gasto energético). Descartar celiacía, alergias alimentarias, enf.inflamatoria intestinal, cardiopatías, enf.pulmonares (fibrosis quística, asma). IRC, VIH.
- Auxología:
 - Longitud o talla, velocidad de crecimiento(VC) (mínimo de 6 meses), peso, IMC, Edad ósea (Eo) (Atlas Greulich&Pyle).

TALLA BAJA		
TB IDIOPÁTICA	TB PATOLÓGICA	
Armónico	Disarmónico	Armónico
Prepuberal <ul style="list-style-type: none"> • Familiar • No familiar 	Puberal <ul style="list-style-type: none"> • Pubertad normal • Pubertad retrasada 	Prenatal <ul style="list-style-type: none"> • CIR • Smes. Dismórficos • Cromosomopatías
	Displasias esqueléticas <ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo 	Posnatal <ul style="list-style-type: none"> • Psicosocial • Malnutrición • Enfermedades crónicas¹ • Enfermedades endocrinas (Déficit de GH y Otras²) • Yatrogenia (corticoides)

Nota 1 : Enfermedad gastrointestinal, cardiopulmonar, renal, infecciosas, inmunodepresión, hematológicas, hepáticas, metaboloopatías.

Nota 2: Otras endocrinopatías con talla baja: Hipotiroidismo; DM, hipogonadismo, pubertad precoz, hipercortisolismo, hipo y pseudohipoparatiroidismo.

DÉFICIT DE GH <ul style="list-style-type: none"> • Talla y VC bajas • Exceso grasa sc • Retraso maduración ósea • Pubertad retrasada • Tendencia a hipoglucemia • Posible asocia otros déficits hormonales (PRL, TSH, ACTH, FSH, LH) 	IDIOPATICO	La mayoría
	CONGÉNITO (hipoglucemia, ictericia prolongada en neonato y micropene)	<ul style="list-style-type: none"> • Genético • Alteraciones estructurales del cerebro • Defectos de la línea media
	ADQUIRIDO	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos • Infecciones • Tumores • Otros: infiltrativas, postQT o RDT, hipotiroidismo, psicosocial.

- Pronóstico talla adulta [Bayley y Pinneau: relación Eo y % talla adulta alcanzado. Solo si >8 años con Eo >6 o +/- 2 años edad cronológica (Ec)].
- Talla diana parental: Talla madre(TM) Talla padre (TP).
 - Varón: $(TM+TP+13)/2$.
 - Mujer: $(TM+TP-13)/2$.
- Talla sentado y envergadura (segmentos corporales).
- Peso, IMC.
- Maduración sexual (estadios de Tanner).

3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

- Hemograma, bioquímica con iones (Na, K, Ca, P), orina con densidad, VSG, ácido-base: excluir enf.sistémicas (raquitismo, malnutrición, tubulopatías, IRC, DM mal controlada, diabetes insípida, enf.hematológicas, Crohn, conectivopatías).
- Endocrinopatías: TSH, T4L, CLU 24 h.
- Celiaquía: Ac antigliadina y antiendomiso, si positivos: biopsia intestinal si procede.
- Cariotipo: sospecha de Turner.
- Rx muñeca izq (o del pie si <2 años): Edad ósea (Eo) retrasada en hipotiroidismo, déficit de GH, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, hipogonadismos.
- Serie ósea: disarmónicos, sospecha displasias óseas.
- Screening déficit GH: IGF1, IGFBP3 (valores estables 24 h. IGF1 baja en malnutrición, insensibilidad a la GH, IRC, DM, hipotiroidismo, edades muy tempranas. IGFBP3 se afecta menos por edad y nutrición). Confirmar con estudio de secreción, Rx y genética). Realizar si:
 - Talla -3DS de la media.
 - Talla -1.5DS Talla media parental.
 - Talla -2DS de la media y VC -1DS para edad cronológica durante un año o si el niño es mayor de 2 años descenso de DS de Talla >0.5 durante un año.

- Talla normal pero VC-2DS de la media durante un año o -1,5DS sostenida durante 2 años.
- Signos de lesión intracraneal
- Signos de déficit combinado de hormonas hipofisarias.
- Signos y síntomas de déficit de GH en el neonato.
- Si sospecha de disfunción neurosecretora: Secreción integrada de GH en 24 h.
- **Test de estímulo de GH** (punto de corte normal $>10\mu\text{g/L}$). Debe tener 2 test patológicos para diagnóstico (uno sólo en caso de patología SNC, otros déficits hipofisarios o defecto genético conocidos). Si coexiste hipotiroidismo, sustituir primero, ya que da falsos positivos en test:
 - Estímulos fisiológicos: sueño, ayuno, ejercicio intenso durante 15 min. (pedaleo, subir y bajar escaleras). Determinar, antes del ejercicio, y a los 0, y 30 minutos después del ejercicio.
 - Estímulos farmacológicos (*ver también en adultos*):
 - Propanolol (potenciar test de ejercicio). 0.75 mg/kg, oral. 0, 30, 60, 90, 120 min. Contraindicado: Aasma.
 - L-DOPA: VO, 125 mg hasta 15 kg, 250 mg hasta 35 kg y 500 mg si >35 kg. Náusea, emesis ocasional.
 - Arginina: 0.5 g/kg hasta un máx. de 40 g. Infusión iv en 30min. Extraer GH a 0, 30, 60, 90, 120 min. Pico GH aprox. a la hora.
 - GHRH: GH a 0, 30, 60, 90,120. asociado con arginina resulta tan sensible como HGI.
 - Clonidina: VO 0.10-0.15 mg/m² ó 5 mcg/kg (máx. 250 mcg). Pico GH a la hora. Somnolencia, hipotensión y mareo.
 - Glucagón: SC 0.03 mg/kg (máx.1 mg) medir glucosa y GH a 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min. Pico GH generalmente 1-3 h. tras estímulo.
 - Hipoglucemia insulínica (HGI): 0.075-0.1 UI/kg/iv. En 30-40 min baja la glucemia <40 mg/dL o 50% de basal. Muestras de glucosa y GH a 0, 15, 30, 60, 90, 120 min.

DIAGNÓSTICO	GH estimulada	GH espontánea	IGF-1	IGFBP-3	OBSERVACIONES
Déficit de GH.	▼	▼	▼	▼	Respuesta a tt° GH excelente.
GH bioinactiva.	N	N	▼	▼	RRta a tt° GH buena.
Disfunción neurosecretora.	N	▼	▼	▼/N	RRta a tt° GH buena.
Resistencia a GH.	▲	▲	▼	▼	Tt° con IGF-1. Resistencia parcial tt° dosis elevadas GH.
Resistencia a IGF-1.	▲	▲	▲	▲	No hay tt°.
▲ elevada ▼ disminuida N: normal					

En Pombo M et al. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:236-54.

- **RMN hipotálamo-hipofisaria:** tumores, displasia septo-óptica, neurohipófisis ectópica, agenesia del tallo, hipoplasia adenohipofisaria... Si existe alteración morfológica o historia de RT craneal se debe reevaluar la aparición de nuevos déficit hormonales en el seguimiento posterior.
- **Estudio genética molecular déficit GH:** 3-30% niños familiar afecto.
 - Mutaciones POU1F1 (Pit-1). Afectación transcripción genética de GH, PRL, TSH, GHRH. Herencia AR. A veces asocia hipoplasia adenohipofisis.
 - Mutaciones Prop-1: Fallo en activación Pit-1. Hipoplasia hipofisaria y déficit hormonas hipofisarias múltiple. También hiperplasia quística hipofisaria. Causa genética más frecuente de déficit hormonas hipofisarias combinado.

- Mutaciones en otros factores de transcripción: LHX3, LHX4, TBX19 (TPIT), SOX3, SOX y HESX1: Déficit hormonas hipofisarias combinado con varios fenotipos.
- Defectos del receptor GHRH: Ausencia de pico GH en test estímulo y tras GHRH pero respuesta positiva a tratamiento GH.
- Delecciones y mutaciones de GH-1 (Gen del cromosoma 17 que codifica GH). Déficit GH familiar.
- Síndrome de GH bioinactiva (escasas anormalidades moleculares verdaderas que codifican moléculas de GH mutantes). Fenotipo similar a déficit de GH aislado con GH basal normal/alta e IGF1 baja que aumenta discretamente tras tratamiento con GH exógena.

4. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GH.

- **Indicaciones actuales:** Déficit de GH, IRC con retraso del crecimiento, S. Turner, Prader-Willy, CIR/Pequeño para la edad gestacional sin recuperación de crecimiento a los 4 años de edad y alteraciones del gen *SHOX*. En USA la FDA lo ha aprobado para talla baja idiopática.
- **Dosis:** Comenzar con 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. e ir incrementando según respuesta y tolerancia (máx. 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada vez). En casos de obesidad ajustar dosis por superficie corporal (0.7-1.4 mg/m^2). Si alta dosis con escasa respuesta, sospechar insensibilidad a la GH. En casos de déficit hormonal hipofisario múltiple sustituir T4, cortisol (hidrocortisona no más de 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ salvo dosis de estrés) y gonadotropinas (esteroides gonadales) cuando Eo en edad de pubertad.
- **Monitorización y ajuste de dosis:** Curva pondero-estatural, VC, Eo, IGF1 e IGFBP3. Vigilar efectos adversos: hipertensión intracraneal benigna, pancreatitis, túnel carpiano, crecimiento y aumento de coloración de nevus, alt metabolismo hidrocarbonado, ginecomastia prepuberal. No se ha podido demostrar mayor incidencia de epifisiolisis de cadera, DM o tumores.

PREPARADO COMERCIAL (MARCA)	PRESENTACIONES
Norditropin Simplexx (<i>Novo Nordisk</i>)	Cartuchos 10 mg/1.5 ml (envase 1 y 3) - 15 mg/1.5 ml (envase 1 y 3) - 5 mg/1.5 ml (envase 1 y 3).
Genotonorm (<i>Pfizer</i>)	*Kabipen: vial doble cámara 12 mg y 5.3 mg. *Miniquick: vial doble cámara 0.2 mg, 0.4 mg, 0.6 mg, 0.8 mg, 1 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg y 2 mg (envase 7+7 jeringas monodosis).
Humatrope (<i>Lilly</i>)	Cartuchos 12, 24 y 6 mg+ jeringa de 3 ml.
Nutropin AQ (<i>Ipsen</i>)	Cartuchos 10 mg/2 ml (30 UI) envases de 1 y 3.
Omnitrope (<i>Sandoz Farma</i>)	Cartuchos 3.3 mg/1.5 ml (envases 1,5 y 10). Cartuchos 6.7 mg/1.5 ml (envases 1,5 y 10). Vial 5 mg/ml+cartucho disolvente (envase 1+1 y 5+5). Vial polvo 1.3 mg/ml+vial disolvente 1 ml (envase 1+1).
Saizen (<i>Merck</i>)	Cartucho 12 mg/1.5 ml (8 mg/ml)-envase 1 y 5. Cartucho 20 mg/2.5 ml (8 mg/ml)-envase 1 y 5. Cartucho 6 mg/1.03 ml (5.83 mg/ml)-envase 1 y 5. *Click Easy vial 8mg+cartucho disolvente 1.37ml (envase 1+1 y 5+5).
Zomacton (<i>Ferring</i>)	Vial polvo 10 mg/ml+jeringa precargada 1 ml (envase 1+1). Vial polvo 4 mg/ml+ampolla disolvente 3.5 ml (envase 5+5).

INDICACIÓN GH	DOSIS GH
Déficit de GH	25-35 mcg/kg/día
Síndrome de Turner	1,4 mg/m ² /día
Insuficiencia renal crónica	45-50 mcg/kg/día
Síndrome de Prader-Willy	1,0 mg/m ² /día
Pequeño para edad gestacional	35-67 mcg/kg/día
Alteraciones del gen SHOX	45-50 mcg/kg/día

- **Fin del tratamiento:** Si déficit aislado, al finalizar crecimiento lineal (VC <2 cm/año o fusión epífisis huesos largos). Reevaluar tras al menos 3 meses sin tratamiento según criterios DGH en adultos. Si déficit hipofisario múltiple, no es preciso reevaluar ya que es raro que recuperen secreción de GH.

5. OTROS TRATAMIENTOS PARA HIPOCRECIMIENTOS.

- **S. de Laron e insensibilidad a GH:** IGF1 recombinante, según distintos trabajos, 40-420 µg/12 h o 150-200 µg/24 h.
- **Con hipófisis sana y respuesta a GHRH normal:** tratamiento con GHRH (no protocolizado).

6. CURVAS DE CRECIMIENTO DE REFERENCIA

- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standard based on length/height, weight, and age. Acta Paediatrica 2006; Suppl 450:76-85. Estándares disponibles en <http://www.who.int/childgrowth/en/>.
- * Carrascosa A, Fernández-García J, Fernández-Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero J, Sánchez -Corral E et al. Estudio trasversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento hasta la talla adulta. An Pediatr (Barc). 2008; 686:552-69.

- * Carrascosa A, Ferrández Longás A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A et al. Estudio trasversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 24-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 686:544-51.
- * Sobradillo B, Aguirre A, Aresti UB, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H et al. Curvas y tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinall y Trasversal). Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.

* NOTA: Estos tres estudios nacionales, dada la tendencia actual de los niños españoles a la obesidad, infraestiman el sobrepeso y sobrestiman el bajo peso.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr* 2011; 1:236-54.
- Oostdijk W, Grote FK, de MuinckKeizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res*. 2009; 72:206-17.
- Argente J, Campos A. Alteraciones genéticas e hipocrecimiento armónico. *An Esp Pediatr* 2002; 56(Supl 4):86-100.
- Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*.
- Castro-Feijóo L et al., Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 2):3-11.
- GH Research Society. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868-1870.
- GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and the Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3993.

PUBERTAD NORMAL*Sánchez Al***1. ESTADIOS DE TANNER.**

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

2. INICIO DE LA PUBERTAD.

- Niñas (8-13): aumento de velocidad de crecimiento. En la práctica clínica es la telarquia.
- Niños (9-14): aumento del tamaño testicular (4 mL Prader). (*) En la raza negra, el sexo femenino ligeramente más adelantado (6-12meses) que la raza blanca; además existe un “adelanto secular” en el inicio puberal que se cree está en relación con la mejor alimentación (incremento de peso y talla). La obesidad tiende a adelantar la pubertad en niñas y a retrasarla en los niños.

3. ESTIRÓN PUBERAL.

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

- En varones: al final de la pubertad, unos 2 años después que las niñas, crecen unos 28 cms.
- En general supone el 18% de la talla adulta. Las partes acras crecen en longitud antes que el tronco. El crecimiento no es uniforme, existen variaciones estacionales.
- Las hormonas sexuales aumentan la amplitud de la secreción de GH. Estrógenos fundamentales en el cierre epifisario (también en varones).
- El hipotiroidismo, la HSC y el Cushing eliminan o disminuyen el estirón puberal.
- La pubertad precoz puede aumentar la velocidad de crecimiento y enmascarar un déficit de GH (vigilar especialmente en casos PPC neurogénica).

4. CAMBIOS HORMONALES.

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

5. TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA PUBERTAD NORMAL

Anemia ferropénica en las chicas (baja ingesta de hierro, menarquía, menos andrógenos). Ginecomastia peripuberal. Acné. Cambios psicológicos. Daño muscular sobre todo en el deporte (daño de las epífisis en crecimiento, enfermedad de Osgood-Schlatter, fractura distal del radio). Escoliosis. Miopía. Enfermedades de transmisión sexual si se inician relaciones sexuales (chlamidia, VPH).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 3:S192.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP; Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals : an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30:293.
- Styne DM, Grumbach MM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En: *Williams Textbook of Endocrinology* (11th edition) Kronenberg HM et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2008; 969-1199.

PUBERTAD PRECOZ

Sánchez Al

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

Puede ser **PP central** (activación precoz GnRH), **PP Periférica** (secreción autónoma esteroides sexuales) y **PP combinada** (causa periférica estimula y produce maduración eje hipotálamo-hipofisario).

1. FORMAS INCOMPLETAS.

- Rx muñeca izq.: Eo normal, repetir a los 3-6 meses, si sigue normal no es preciso realizar más pruebas.
- **Telarquia aislada:** 33% regresa espontáneamente, 10% progresa a PP. Niveles séricos de estradiol ligeramente elevados; Velocidad crecimiento (VC) normal. No otros datos de progresión puberal. ECO pelviana sospecha quiste ovárico funcional, útero prepúber. Diferenciar de adipomastia (ECO) también si telarquia asimétrica y progresiva hacer ECO.
- **Pubarquia aislada:** A veces asocia axilarquia, acné leve y sudor apocrino.
 - Adrenarquia prematura: Más frecuente. Maduración precoz z. reticular adrenal. Evolución lenta. VC moderadamente acelerada, ECO pelviana prepúber, testes <4ml, Eo y DHEA-S normales.
 - Adrenarquia exagerada: Eo adelantada, testosterona y androstendiona rango adulto, hiperrespuesta 17-OH-pregnenolona a ACTH. 1^{er} signo de hiperandrogenismo funcional suprarrenal. A veces tras menarquía SOP e insulinorresistencia, sobre todo si al nacer pequeñas para edad gestacional.
 - Pubarquia prematura idiopática: andrógenos y respuesta ACTH normales. Hipersensibilidad pilosebácea a andrógenos (futuro hirsutismo idiopático).
 - Formas no clásicas hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

- **Tratamientos médicos:** esteroides tópicos (dermatitis del pañal), gonadotropinas (criptorquidia).
- **Menarquia aislada:** sangrado vaginal cíclico sin otros signos puberales. Excluir causas más frecuentes de sangrado vaginal (infecciones, cuerpos extraños, tumores), S. Mc Cune-Albright, estrógenos exógenos, hipotiroidismo. Pedir ECO pelviana, Eo, niveles estradiol y test LHRH.

2. PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA.

CAUSAS OVÁRICAS: Niveles prepuberales de LH, FSH y GnRH. Estradiol elevado para la edad.

- **Quistes foliculares ováricos:** Hiperfunción ovárica aislada. La causa más frecuente .
- **Tumores estromales de la granulosa-teca:** Distinto de adultos, rara invasión/diseminación. Gran quiste folicular. Realizar ECO seriadas, valorar posible McCune-Allbright si recurrente, con menstruaciones... Tratamiento: según histología y evolución, valorar *cirugía*.

CAUSAS TESTICULARES: Niveles prepuberales de LH, FSH y GnRH. Testosterona aumentada para la edad.

- **Tumor de cel. Leydig:** Asimetría testicular. Aunque no sea palpable es preciso ECO y biopsia. Generalmente benignos. *Cirugía*.
- **Testotoxicosis o P P. familiar masculina:** mutación en gen receptor LH que lo activa. Más frecuente AD, raro esporádico. No afecta sexo femenino. Aumento vol. testicular simétrico. Tratamiento: *Testolactona+Espironolactona. Ketoconazol 400-600 mg/día*.

CAUSAS SUPRARRENALES:

- **Hiperplasia suprarrenal congénita tardía:** Adrenarquia prematura con avance en edad ósea (*ver capítulo correspondiente*).
- **Tumores virilizantes o feminizantes.**

OTRAS CAUSAS:

- **Tumores cel. germinales secretores hCG:** hCG tumoral activa receptor LH incrementando esteroides sexuales. Localizaciones posibles: gónadas, SNC, hígado, retroperitoneo, mediastino posterior. Amplio rango de variabilidad histológica y respuesta al tratamiento. Sospechar en casos de PPC con LH llamativamente elevada (reactividad cruzada en RIA: LH-hCG; usar test específico hCG si alta sospecha). Tratar según localización e histología: *Cirugía +/- QT +/- RT.*
- **McCune Albright:** En la niña quistes ováricos recurrentes, menstruaciones, manchas café con leche, displasia ósea (gammagrafía ósea), hiperfunción glandular (BMN, Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo...). En el varón clínica característica. Descartar hiperfunción de otras glándulas, valorar afectación ósea. Tratamiento: *Testolactona (Teslac® 50 mg) 20 mg/kg/día en 3-4 tomas. Medroxiprogesterona (Progevera®) Acetato de ciproterona (Androcur® 50 mg) 70-150 mg/m²/día.*
- **Hipotiroidismo primario:** Por similitud estructural FSH y TSH, en hipotiroidismos prolongados se activa receptor de FSH; en niñas: telarquia, galactorrea, menarquia. En niños: aumento prematuro del volumen testicular. Tratamiento: *Levotiroxina.*

3. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.

- 1/5000-10000 nacidos; mujer:hombre 20:1. PP en niñas generalmente central (98%) e idiopática (74%), en niños neurogénica (sobre todo hamartoma hipotalámico).
- Diferenciar formas rápida y lentamente progresivas. Puede ser **idiopática** (10 veces más frec. en sexo femenino) o **neurogénica** (tumores, TCE, infecciones, malformaciones, enf. infiltrativas, RT craneal).
- Casos de PPP evolucionados en el tiempo sin tratamiento, pueden activar el eje HHG provocando PPC. Si PPC neurogénica, descartar déficit de GH asociado. Tener en cuenta que en PPC los cambios puberales se suceden con la secuencia de la pubertad normal; desviaciones de

lo habitual deben hacer sospechar otros trastornos (P. ej: menarquia sin telarquia...).

DIAGNÓSTICO:

- Eo avanzada más de 2DS a excepción de déficit GH asociado (Eo variable) o en hipotiroidismo (Eo retrasada), aumento de VC.
- Desarrollo gonadal: Masculino: testes >4 cc, simétricos (si asimetría sospechar PPP por tumor testicular). Mala relación entre desarrollo testicular y genital o niveles de testosterona: sospecha producción hCG ectópica (tumoral). Femenino: ECO cuerpo uterino >3 cm con rel cuerpo: cuello q pasa de 1:1 a ser 2:1; ovarios 4-4,5 cc, quistes ováricos de >1 cm sospecha PPP.
- Respuesta en rango puberal al *test de GnRH (Luforán®) 100 µg iv en tiempos 0, 15, 30, 60 min*: Si elevado confirma pero si normal no descarta PP (activación del eje HPT-HPF-Gnd progresiva y oscilante). LH >5 UI/L, Ratio LH/FSH >0,6 niña y >3,6 en niño: sugiere PPC. *Test rápido de GnRH 100 µg sc y LH a los 40 min*. En casos poco claros respuesta de LH y esteroides gonadales en tiempos 0 h, 3 h y 24 h a 500 µg sc de Acetato de Leuprolide.
- RMN cerebral (tumores, malformaciones...).
- Gammagrafía Tc99: en sospecha displasia fibrosa poliostótica de Mc Cune-Albright más sensible e inocua que serie ósea tradicional para diagnóstico precoz.

TRATAMIENTO:

- PPP o PPC secundaria a causas periféricas: el de la causa (cirugía, tiroxina...)
- PPC: Análogos de GnRH depot. Fin de tratamiento: Eo 12 años.

PREPARACIÓN DEPOT	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
<i>Triptorelina (Decapeptyl® 3.75 mg)</i>	80-100 mcg/kg	IM o SC/21-28 días
<i>Leuprorelina (Procrin® 3.75 y 11.25 mg)</i>	150-200 mcg/kg	IM/21-28 días

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

CRITERIOS DE USO GnRH EN PPC Idiopática

Edad:

- Niñas: desarrollo mamario <8 años (<7 años en origen mediterráneo) o menarquía antes de los 9 años.
- Niños: tamaño testicular >4 ml antes de los 9 años.

Ritmo de progresión:

- Rápidamente progresivas al diagnóstico: Ec: Eo >1,2.

Pronóstico de talla final:

- Talla pronosticada al diagnóstico <p3 población de referencia.
- Reducción de talla pronosticada en 5 cm en cualquier momento del seguimiento.

Factores psicosociales.

- PPI+baja talla genética con VC en p25: análogos GnRH+GH aumenta 7-10 cm talla final pronosticada respecto a GnRH sólo (contexto ensayos clínicos).

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
- Bermúdez de la Vega JA. Pubertad adelantada, en Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002: 203-214.
- Chemaitilly, W. Trivin, C. Adan, L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol 2001; 54:289.
- Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1:193-204.

RETRASO PUBERAL

Sánchez Al

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

1. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

- Incidencia familiar. Más frecuente en varones. Talla baja (-2DS para edad y sexo) con Eo retrasada. Exploración física normal, genitales infantiles pero no hipoplásicos. La adrenarquia también suele estar retrasada. Al nacer presentan una talla normal, pero a partir de los 6-12 meses y hasta los 3-4 años la velocidad de crecimiento (VC) disminuye y la talla se sitúa alrededor del p3, al igual que la edad ósea. Posteriormente se normaliza la VC.
- Se establece el diagnóstico presuntivo de RCCD si la historia clínica y la gráfica revelan talla baja de años de evolución pero con VC y talla adecuada a su edad ósea (está retrasada), antecedentes familiares de pubertad retrasada, exploración física normal. La edad ósea guarda mejor relación con el comienzo y la etapa de la pubertad que la edad cronológica. Cuando llegan a una edad ósea de 12-14 años en el varón u 11-13 en la mujer suele comenzar la pubertad. Niveles de testosterona, FSH y LH en rango prepuberal. Ninguna prueba discrimina por si sola entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotopo y por ello resulta difícil diferenciarlos. El

hipogonadismo secundario y el RCCD se comportan de modo similar, pero el RCCD es transitorio.

- **Test de GnRH (Luforán®)** 100 µg IV: 0, 15, 30, 60 min. Lo normal LH x 3-6 veces la basal y FSH x 1.5-2 veces la basal. Si LH >5 UI/L: inicio puberal (solo en los 6 meses previos) RCCD es un diagnóstico presuntivo que sólo se confirma con la aparición de la pubertad más adelante.
- Generalmente, seguidos evolutivamente, se acaban desarrollando con normalidad y alcanzan su talla diana (80% de pacientes) aunque en los que pubertad >16 años a veces talla final < genética. No precisan tratamiento.
- Encaso de que el paciente esté muy afectado psicológicamente por la falta de desarrollo pueden administrarse (en chicos >14 años y chicas >13-14 años) esteroides sexuales a dosis bajas, subiendo dosis progresivamente y en periodos cortos de 6 meses que, inducen la aparición de caracteres sexuales secundarios y no alteran la talla final, induciendo en ocasiones el inicio de la pubertad por la activación del eje HHG. Se descansa y si es necesario se puede dar otro ciclo de 6 meses. Si después de dos ciclos no comienza el desarrollo, probablemente estemos ante un hipogonadismo, sobre todo si la mujer tiene 12-13 años de edad ósea y el varón 13-14 años de edad ósea.
 - Niñas: *Etinilestradiol 2,5-5 µg/día VO.*
 - Niños: *Enantato de testosterona 25-50 mg/mes o Propionato de testosterona 1 mg/kg cada 3-4 sem. IM.* Si mala expectativa de talla final y no alcanza talla genética, valorar asociar letrozol (inhib. Aromatasa: *Femara 2.5 mg*) para retrasar cierre epifisario y mejorar talla final (indicación rutinaria no aprobada).

2. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO/ SECUNDARIO.

- **Su presentación clínica** depende del momento de instauración: en el *neonato*: micropene en varones o hipoplasia de labios menores en niñas, hipoglucemia neonatal, criptorquidia bilateral, alteraciones de la línea media, características de Sms. Polimalformativo, ambigüedad genital.

ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO SECUNDARIO

Congénito	<ul style="list-style-type: none"> • Panhipopituitarismo (idiopático o genético). • Déficit de gonadotropinas (sin anosmia; con anosmia/Kallman; aislado de LH o FSH, anomalías del receptor de GnRH). • Malformaciones neurológicas (defectos de la línea media, displasia septo-óptica). • S. Prader-Willi, Laurence-Moon-Bield.
Adquirido	<ul style="list-style-type: none"> • Orgánico: Tumores extraselares o hipofisarios; histiocitosis; granulomas, lesiones postinflamatorias; alt.vasculares; TCE; RT craneal, destrucción autoinmune. • Funcional: Hipotiroidismo, déficit de GH, hiperprolactinemias, hipercortisolismo, DM mal controlada, enf. Crónicas (enteropatía, cardiopatía, neuropatía, hepatopatía, neumopatía), déficit nutricional crónico; ejercicio físico intenso habitual; anorexia nerviosa; entorno psicosocial adverso.

Durante la *infancia* lo único que hace sospechar el cuadro es la anosmia. En la *pubertad* se produce un fallo en la maduración sexual. Si aparece tras el desarrollo puberal se manifiesta como infertilidad y disfunción sexual, amenorrea en las chicas.

Exploración física: hábito corporal eunucoide si apareció antes de finalizar crecimiento (envergadura 5 cm > talla), ausencia de caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. Testes de 1-2 ml Prader. Ausencia de mamas y vello axilar. Barba escasa o ausente, voz prepuberal. Raro ginecomastia (falta de activación aromatasa testicular por FSH y LH bajas). Pubarquia puede ser normal (adrenarquia independiente). Si es congénito, suele asoc. defectos de la línea media, agenesia renal unilateral, criptorquidia uni/bilateral e hipo/anosmia (Kallman). 2/3 de los casos congénitos son esporádicos, en el resto familiar (AD, AR, ligX). S. Kallman tiene forma recesiva ligX (gen KAL en Xp22.3), AD (KAL2) y AR (KAL3).

- En general, pero no siempre, la ausencia de caracteres

sexuales secundarios o la falta de aumento de gonadotrofinas o de los esteroides gonadales a los 18 años de edad en el varón o los 17 en la mujer, en presencia de concentraciones séricas de DHEA-S normal para la edad cronológica, apoya el diagnóstico de déficit aislado de gonadotrofinas. Un paciente típico con déficit aislado de gonadotrofinas tiene una talla media para la edad y proporciones eunucoides, concentraciones bajas de esteroides gonadales, LH y FSH y respuesta nula o disminuida a LHRH.

- **Exploración física:** Talla, peso, fenotipo eunucoide o síndromes polimalformativos, anosmia, defectos de línea media, alt. neurológicas, campimetría alterada, signos de enf. sistémica, estado nutricional. Genitales: ambiguos, hipoplásicos, criptorquidia, pseudomicropene en obesos (englobado por grasa pubis), hipoplasia de labios menores o micropene indican hipogonadismo; testes duros y pequeños son típicos de disgenesia gonadal; vagina en fondo de saco es característico de pseudohermafroditismo masculino.
- **Exploraciones complementarias:** Excluir otras enfermedades (hemograma, VSG, bioquímica con iones, función renal y hepática, orina, Ac antigliadina y antiendomiso, función hipofisaria (sobre todo si historia de RT craneal): ACTH, cortisol, TSH, T4L, PRL, GH, IGF1, ADH si procede. Si sospecha en anamnesis, valorar procesos inflamatorios / infecciosos / infiltrativos.
 - LH y FSH basales: *ambas bajas, salvo déficit aislados. Las anomalías del receptor de GnRH (4q21.2) se manifiestan como déficit selectivo de LH (S. del eunuco fértil: testosterona baja, espermatogénesis normal).*
 - Testosterona <100 ng/dL en varones y Estradiol <20 pg/ml en mujeres.
 - Inhibina B y hormona antimülleriana: presencia y función de cels. Sertoli en prepúber.
 - Test de GnRH (Luforán®) 100 µg IV a 0, 15, 30, 60 min. LH debería aumentar al menos 3 veces y pico máx. a los 30 min. FSH menor pico (x2) y algo más retrasado:
 - LH <6 UI/L hipogon. hipogonadotropo.
 - LH >12 UI/L con FSH >40 UI/L: hipogon. hipergonadotropo.

- Rx muñeca izq: Eo retrasada en etapa puberal y posteriores por falta de "estirón". Antes, talla normal salvo déficit de GH asociado, en que VC corregida para Eo es baja.
- RMN craneal: tumores SNC, prolactinomas, malformaciones...
- Densitometría ósea: valorar si existe osteopenia/osteoporosis por falta de adquisición del pico de masa ósea.
- **Tratamiento:** *Objetivo: maduración gonadal e inducción de la espermatogénesis o foliculogénesis a edad en que se desarrolla pubertad normalmente.*
 - *Varones:*
 - Se precisan gonadotropinas para el desarrollo testicular además de virilización. Comenzar con hCG (*hCG Lepori®*, *Profasi HP®*) 500-2000 UI/3 veces por semana IM. Monitorizar con volumen testicular, niveles de testosterona y espermiograma cada 3 meses para ajuste de dosis. Si tras 6-9 meses de tratamiento niveles de testosterona estables sin espermatogénesis, añadir FSH pura (*Neo-Fertinorm®*) o hMG (*hMG Lepori®*) 75 UI/3 veces sem IM y si a los 6 meses no hay repuesta aumentar a 150 UI/3 veces sem.
 - Si hipófisis sana valorar *terapia pulsátil GnRH sc en bomba* (misma tasa de inducción de espermatogénesis que gonadotropinas exógenas pero mayor volumen testicular) *Pulsos cada 2 h. de 25 ng/kg SC* y se ajusta según niveles de LH, FSH y testosterona cada 2 semanas (*aumentar 25 ng/kg/bolus*). Por ser un tratamiento largo complejo y costoso se reserva para adultos que desean inducir fertilidad.
 - Cuando se logran niveles de testosterona estables, se evalúa vol. testicular y seminograma mensual. El tratamiento se mantiene de media 1-2 años (más si testes al inicio 1-3 ml o criptorquidia).
 - Mantener virilización si no desea fertilidad: *Enantato o cipionato de testosterona* IM: 25 mg/14-21 días de 6-8 sem, luego 50 mg/14 días de 6-8 sem. y después 100

mg/14 d. o 200 mg/14-21 d. (ajustar dosis para mantener testosterona 250-300 ng/dL). En **adultos**, valorar paso a *undecanoato de testosterona* cada 10-14 semanas. Niveles más estables de testosterona se obtienen con parches transdérmicos de testosterona ó formulaciones en gel (*ver capítulo de hipogonadismo masculino para preparados y dosis*).

- *Mujeres: No está indicado el tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducir caracteres sexuales, solo para fertilidad y bajo estricta vigilancia y monitorización por personal especializado ante el riesgo de Hiperestimulación ovárica. Logra ovulación el 95% de los pacientes (con gonadotropinas o con bomba).*
 - Inducción de la maduración sexual y crecimiento a partir de 11 años de Eo con **estrógenos** VO a dosis bajas: *Etinilestradiol 2,5-5 µg/día o estrógenos conjugados 0,15-0.3 mg/día, durante 6 meses, después se subirán la dosis progresivamente, hasta Etinilestradiol 25 µg/día o estrógenos conjugados 0,6-1.2 mg/día hasta los 30-24 meses para lograr desarrollo mamario, entonces asociar **progestágeno** del 12º al 21º día de cada ciclo para evitar riesgo hiperplasia endometrial e inducir menarquia como Medroxiprogesterona 5-10 mg /día o Dihidrogesterona 5-10 mg/día. Si riesgo de trombosis o coagulopatías: Parches transdérmicos de liberación prolongada (Estraderm TTS® 25, 50, 100 µUI) 2 parches semanales comenzando por el de 25 µg/21-25 días. Se pueden cortar (1 cm = 5 µg/día). Ajustar por peso: <40 kg: 1/8 de parche 25 µg. Si 40-50 kg: 1/6 parche. Si >55 kg 1/4 parche durante 9 meses y luego ir aumentando dosis cada 3-6 meses hasta llegar a 0.1 mg/día*
 - Con este tratamiento se logra desarrollo de las mamas y ciclos regulares con menstruaciones normales y adquisición de masa ósea adecuada.
 - Posteriormente, este régimen podrá ser sustituido por un contraceptivo oral que asocie estrógenos y gestágenos (tomar los primeros 21 días de cada

ciclo y esperar menstruación normal en la semana de descanso /placebo).

- Fertilidad posterior en caso de daño hipofisario directo: Se administra FSH que se monitoriza con niveles de estradiol y desarrollo folicular (ECO) hasta que folículo 20 mm, en que se añade hCG (simular pico preovulatorio LH) para obtener un solo óvulo. Mantenimiento del c.lúteo con inyecciones repetidas de hCG.

3. BIBLIOGRAFÍA.

- Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
- Beranova, M, Oliveira, LM, Bedecarrats, GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1580.
- Gracia Bouthelier R, Oliver A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. An Pediatr 2003; 58(Supl 2):35-40.
- Grumbach MM, Hughel IA, Conte FA. Disorders of Sex Differentiation, en: Williams Textbook of Endocrinology (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003: 342-1002.
- Riaño Galán, M. Francisco Rivas Crespo. Retraso puberal e hipogonadismo, en: Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002, p.215-232.
- Salehpour S, Alipour P, Razzaghy M, Ardeshipour L, Shamshiri A, Monfared M et al. A double blind, placebo controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. Horm Res Paediatr 2010; 74:428-35.
- Cañete Estrada R, Mata Rodríguez C, Aguilar Quintero M. Retraso puberal. Hipogonadismos. Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1:205-17.

HIPOGONADISMO E INFERTILIDAD MASCULINA

Sánchez Al

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

1. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROPO CONGÉNITO.

- **Klinefelter:** Cariotipo 47XXY (también mosaicismos). Daño túbulo seminífero y cel. Leydig. Testes pequeños y duros, oligo-azoospermia, infertilidad, ginecomastia, piernas largas, alt. del comportamiento, predisposición a otras enf. (pulmonares, cáncer de mama y germinal mediastínico, varices, DM). Se diagnostica por cariotipo y el tratamiento es sustitutivo con testosterona.
- **Defectos del cromosoma X y autosomas:** genes reguladores de espermatogénesis, mutaciones asociadas a infertilidad (polimorfismos DAZL, PRM-1-PRM-2, TPN1-TPN2, USP26 Y SYCP3)
- **Defectos del cromosoma Y:** 20% varones infértiles tienen microdelecciones en brazo largo Cromosoma Y (Yq11: región AZFa, b y c). Defectos cr. Y transmisibles a la descendencia.
- **Criptorquidia:** Diferenciar teste ausente del retráctil o en ascensor. Hay un aumento de la infertilidad, mayor en la bilateral que en la unilateral. Vigilar la aparición de tumores

malignos (seminoma), mayor incidencia a mayor altura. Si es bilateral realizar cariotipo, niveles de gonadotropinas, inhibina B y hormona antimulleriana (HAM). Si sospecha de anorquia prueba de estímulo con dosis única de β hCG (500 UI si <2 años; 1000 UI de 2-4 años, 1500 UI hasta los 12 años y 2500 UI si >12 años) Otra pauta es 3 dosis β hCG separadas 48 h entre ellas y determinar testosterona 24 h. después de la última inyección, siendo normal un aumento de testosterona a valores de 1-1,5 ng/dL (VPP89%; VPN 100%: su negatividad es diagnóstico de anorquia). No imprescindible, pero si no se palpan pedir ECO o RMN, no TAC. Riesgo relativo de cáncer testicular es inversamente proporcional a edad de la cirugía, sobre todo después de los 12 años.

– *Tratamiento hormonal: inyecciones de hCG (Profasi® 500, 1.000, 2.500, 10.000 o Physex® 500, 1.500, 5.000). Actualmente denostado. Metaanálisis: eficaz 20-25% casos con reascenso en 25%. A más altura del teste más fallos del tratamiento. Relacionado con posterior apoptosis de cels. Germinales y cambios inflamatorios en biopsias y volumen testicular más pequeño en adultos. Efectos secundarios del aumento de testosterona.*

PAUTAS DEPENDIENDO DE LA EDAD	
< 2 años	500 UI/48 h/total de 4.500 (9 dosis).
2 a los 4 años	1.000 UI/48 h/total 9.000.
> 4 años	1.500 UI/48 h/total 13.500.

- *Orquidopexia: Primera elección. Cirugía entre 12-24 meses de edad (en el 1^{er} año a veces descienden espontáneamente). Se puede adelantar si asocia hernia inguinal. No se recomienda en <6 meses.*
- *Orquiectomía: testes abdominales de imposible descenso o existencia de tumor.*
- **Mutaciones inactivadoras del receptor de FSH:** Oligo-

azoospermia, inhibina B baja y FSH elevada.

- **Resistencia a la LH:** S. del varón estéril. Defecto genético en el receptor de LH (recesivo ligX). Inmadurez sexual, azoospermia. Testosterona baja/normal y LH alta. Si el s. es completo fenotipo femenino, cariotipo XY, testes abdominales: riesgo malignidad (*Cirugía*). *Tratamiento sustitutivo* según sexo elegido.
- **Defectos en la biosíntesis de los andrógenos:** (*Los trastornos del receptor de andrógenos se discuten aparte*). Mutaciones en genes que codifican enzimas de síntesis de testosterona (3beta-hidroxiesteroidedehidrogenasa, 17 alfa-hidroxilasa ambas en testes y adrenales; 17 beta-hidroxiesteroidedehidrogenasa sólo en testes). Todas ellas dan lugar a disminución de la síntesis de testosterona desde 1^{er} trimestre de embarazo con virilización incompleta.
- **Trastornos del receptor de estrógenos o de la síntesis de estrógenos:** deterioro de la espermatogénesis.
- **Distrofia miotónica:** AD; edad media al diagnóstico 30-40 años. Atrofia muscular, hipogonadismo, testes pequeños, calvicie frontal prematura, cataratas, retraso mental leve. Oligo-azoospermia y aumento FSH, testosterona disminuye 50% y LH aumenta 50%.

2. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO ADQUIRIDO.

- **Infecciones:** Orquitis asociada a parotiditis. Tumefacción dolorosa seguida de atrofia. Túbulos seminíferos severamente afectados con infertilidad. También a veces baja testosterona por afectación cel. Leydig. También posible orquitis en TBC, lepra, gonorrea, chlamidia... aunque menos frecuente y típica.
- **Radiación:** Directa o indirectamente. Daño proporcional a la cantidad de radiación recibida: 15 rads transitoria, >600 rads azoospermia irreversible. Dosis altas de I131 en tratamiento Ca. Tiroides.
- **Antineoplásicos y alquilantes:** Ciclofosfamida, clorambucil

dañan el túbulo con oligo-azoospermia y aumento FSH sin apenas alteración de testosterona. Con cisplatino o carboplatino se observa una recuperación parcial de espermatogénesis.

- **Antiandrógenos:** Por su propio mecanismo de acción. Flutamida, ciproterona, bicalutamida, espironolactona.
- **Ketoconazol:** Inhibe directamente la biosíntesis de testosterona.
- **Glucocorticoides:** de forma crónica, baja testosterona (mecanismo poco claro).
- **Factores ambientales:** Pesticidas, plomo, cadmio, mercurio. Productos químicos con actividad estrogénica o antiandrogénica (disruptores endocrinos).
- **Traumatismos, torsión testicular:** Si >8 h. de torsión, túbulo queda afectado.
- **Autoinmune:** SPA asociado a hipotiroidismo primario e insuficiencia adrenal primaria autoinmunes.
- **Enf. Crónicas sistémicas:** algunas afectan tanto a testes como a secreción FSH-LH.
 - *Cirrosis.*
 - *IRC: disminución de cel. germinales en biopsia testicular, aumento FSH y LH con testosterona baja que no aumenta con hCG exógena. Se corrige tras trasplante renal.*
 - *Malnutrición, celiacía.*
 - *VIH: testosterona baja con LH y FSH normal o elevada.*
 - *Anemia falciforme.*
- **Daño a la espermatogénesis:**
 - *Por hipertermia: Fiebre alta, pasar mucho tiempo sentado, varicocele, uso del portátil sobre las piernas, ropa interior ajustada, soldadores, panaderos, abuso crónico de la sauna...acelera el paso de células germinales a la apoptosis.*
 - *Anticuerpos antiesperma: Producen aglutinaciones espermáticas en el eyaculado.*
- **Azoospermia obstructiva:** Ausencia, obstrucción o disfunción del epidídimo. Anormalidades del conducto deferente (Obstrucción por gonorrea, clamidia, TBC.

Ausencia congénita a veces en relación con fibrosis quística incluso sin la clínica pancreática y respiratoria por mutaciones CFTR. Discinesia ciliar primaria. S. de Young (secreción espesa)). También anomalías de las vesículas seminales y la próstata, así como defectos en la eyaculación (retrógrada, precoz) o la erección.

DIAGNÓSTICO.

- Hemograma, bioquímica con iones, función renal y hepática (causas adquiridas).
- LH y/o FSH elevadas, testosterona baja.
- Screening de S. Poliglandular Autoinmune (*ver capítulo correspondiente*).
- Cariotipo: sospecha de disgenesia gonadal.
- Seminograma. Valores normales de los parámetros del seminograma según OMS (2010): Vol >1.5 mL, pH >7.2, concentración espermatozoides >20 x 10⁶/mL, total espermatozoides >39 x 10⁶, motilidad total (progresiva + no progresiva) >40% con >32% de motilidad progresiva, morfología >4% normales, vitalidad >58% vivos, glóbulos blancos <1 x 10⁶/mL.
- Valoración urológica: prostatitis, varicocele, eyaculación retrógrada azoospermia obstructiva (ausencia congénita bilateral de conductos deferentes se asoc. con fibrosis quística: 80% mutación dF-508), alt. vesículas seminales... Si azoospermia obstructiva: biopsia testicular (si se encuentran espermatozoides maduros posibilidad de reproducción asistida).

TRATAMIENTO.

- Adquirido: el de la causa si el daño gonadal no es irreversible.
- Disgenesias gonadales: *Gonadectomía profiláctica* si potencial malignidad.
- **Virilización:** ver siguiente tabla.
- Tratamiento de proceso urológico si existiese (varicocele, prostatitis...).
- Si es posible, **técnicas asistidas de reproducción:**

INICIO			
Preparado	Marca comercial	Pauta	Observaciones
Propionato de testosterona	Testex solución amp. 25 mg.	25 mg/14-21 días de 6-8 sem, luego 50 mg/14 días de 6-8 sem. y después 100 mg/ 14 d. o 200 mg/ 14-21 d.	(ajustar dosis para mantener testosterona 250-300 ng/dL).
MANTENIMIENTO			
Cipionato de testosterona	Testex Prolongatum® amp. 100 y 250 mg.	Dosis IM única de 100-250 mg cada 28 días inicialmente.	Se puede aumentar cada 15 e incluso cada 10 días dependiendo de la respuesta.
Undecanoato de testosterona	Reandron®, 1g, 4 ml, 632 mg de testosterona.	1 ampolla IM cada 10-14 semanas de formas lenta y profunda. Al inicio puede ser necesario cada 6 semanas.	Medir testosterona los últimos días de tratamiento, debiendo estar en el tercio inferior de la normalidad, si no es así acortar el periodo interdosis.
Parques trans-dérmicos de testosterona	Testopatch® 1.2, 1.8, 2.4 mg/24 h. respectivamente (15 mg, 22.5 mg y 30 mg de testosterona).	Dos parches cada 48 horas. Inicio 2.4 mg/24 h. y ajustar por niveles testostero- rona y clínica.	No colocar sobre prominencias óseas ni zonas de presión. Cambiar de localización después de retirar. Niveles más estables de testosterona.
Testosterona en gel	Testogel® sobres de 5 g (50 mg testosterona), Testim® tubo de 50 mg/5 g o Ilnogen® gel 2% (10 mg testosterona por pulsación).	En aplicación cutánea diaria (Iniciar con un sobre o tubo de 5 g de gel o 6 pulsaciones (3 g de gel al 2%) y ajustar dosis hasta máx. 100 mg testosterona/día).	Lavar las manos después de la aplicación. Determinar testosterona antes de la dosis diaria, y esperar, al menos, una semana de tratamiento. El gel se aplica por la mañana, a la misma hora.

Inseminación intrauterina (IUI). Fertilización in vitro (IVF) y transferencia de embrión (ET), transferencia intrafalopio de cigoto (ZIFT). Transferencia intrafalopio de gametos (GIFT). Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).

3. TRASTORNOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS.

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

- **Insensibilidad completa/feminización testicular/S. de Morris:** Genitales ext. femeninos, vagina corta/ausente. No útero, testes inguinales (generalmente niñas que consultan por hernia inguinal bilateral). Mamas femeninas. No vello axila/pubis. Talla alta. Desarrollo psicológico femenino. Testosterona, LH y estradiol elevados. FSH normal .
- **Insensibilidad androgénica parcial:** Genitales ambiguos. Clitoromegalia. Testes. Fusión labioescrotal. Vagina corta y ciega. Mamas y vello femeninos normales.
- **Síndrome de Reinfenstein:** Fenotipo masculino. Hipospadias. Infértil. Escroto bífido. Varía desde microfalo con uretra peneana normal a pseudovagina. Genitales int. ausentes, seno urogenital, vestigios prostáticos. Testes pequeños abdominales o descendidos pero epitelio germinal no madurativo (infértil). Hábito corporal masculino con ginecomastia puberal. Vello axilar/pubis normal. Imberbes.
- **Síndrome del varón infértil:** Varón con ginecomastia, escasa virilización. Oligo-azoospermia. Genitales int. y ext. masculinos, testes normales pero en biopsia: alteración espermatogénesis.
- **Varón con escasa virilización fértil:** Genitales int. y ext. masculinos (pene algo menor). Bajo volumen del eyaculado con densidad espermática normal. Fenotipo masculino con escasa barba y a veces ginecomastia.

DIAGNÓSTICO.

- Sospechar en neonato con genitales ambiguos, mujer con masas labiales/inguinales, amenorrea primaria, mujeres adolescentes virilizadas con clitoromegalia, varones adolescentes con alt. de la pubertad masculina o ginecomastia persistente, varones adultos con escasa virilización y ologo-azoospermia.
- Niños con genitales ambiguos: Diagnóstico diferencial con:
 1. Disgenesia gonadal mixta (rasgos Turner, mosaicismo 45X0/46XY, remanentes müllerianos, descenso unilateral de gónada, estría gonadal contralateral),
 2. Defecto síntesis de testosterona (pseudohermafroditismo masculino disgenético *gen SRY (hoy anomalía de la diferenciación sexual con cariotipo 46XY)*, Alt. del receptor LH con hipoplasia Leydig, déficit de 17-beta-hidroxi-esteroideshidrogenasa).
 3. Déficit de 5 alfa-reductasa esteroidea (aumento ratio testosterona/DHT).
- Características fenotípicas y cariotipo XY.
- Actividad del receptor de andrógenos: Receptor de andrógenos (AR) codificado por un gen del cromosoma X, por tanto, herencia ligada al cr. X. Lista de laboratorios que realizan estudio del gen que codifica AR en www.genetest.org (en posteriores embarazos, diagnóstico prenatal por amniocentesis).

TRATAMIENTO.

- Asignar un sexo (lo antes posible). Apoyo psicológico.
- *Sustitución hormonal* del sexo elegido (tras gonadectomía si es el femenino). Inicio del tratamiento según percentil de talla y veloc. crecimiento, Eo, Talla diana, predicción de talla adulta.
- Reconstrucción quirúrgica genitales ambiguos, dilatación vaginal si hipoplasia (técnica de Frank) y si fracasa, vaginoplastia. Corrección clitoromegalia.
- Testes criptorquídicos: Riesgo gonadoblastomas y tumores germinales en testes abdominales 1.5-2%: *Gonadectomía*.

- Ginecomastia persistente, molesta y severa: *mastectomía*.

4. BIBLIOGRAFÍA.

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

GINECOMASTIA

Sánchez AI

Proliferación benigna del tejido glandular mamario masculino uni o bilateral. Palpación de masa o tejido glandular de 0.5 cm de diámetro generalmente bajo la areola. Se debe al incremento del ratio de actividad estrógenos/andrógenos. Diferenciar de *pseudoginecomastia* o *adipomastia*: depósito grasa sin proliferación glandular.

1. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA		
Exceso de estrógenos.	Exógenos.	Exposición terapéutica o no intencionada (atletas).
	Endógenos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Testicular (tumores de células de Leydig o Sertoli, estímulo de células de Leydig normales por LH o hCG). 2. Adrenales (tumores corticales feminizantes). 3. Aumento de la aromatización de andrógenos a estrógenos (envejecimiento, obesidad, cirrosis alcohólica, hipertiroidismo, fármacos, tumores secretores de hCG, síndrome de exceso de aromatasas).
Déficit de andrógenos.	Hipogonadismo primario o secundario (enfermedad, traumatismo, radiación, fármacos).	
Alteración del ratio andrógenos/estrógenos.	Pubertad, envejecimiento, realimentación tras desnutrición, cirrosis hepática, fallo renal y diálisis, hipertiroidismo, fármacos).	

Descenso de la acción androgénica.	Antagonistas del receptor androgénico.	Espironolactona, cimetidina, bicalutamida, flutamida.
	Ausencia o defecto del receptor de andrógenos.	
	Expansión de repeticiones CAG en el gen del receptor de andrógenos.	Enfermedad de Kennedy.

CAUSAS MÁS FRECUENTES	
• Peripuberal persistente (25%)	• Hipogonadismo: primario (8%) secundario (2%)
• Fármacos (10-25%)	• Tumores testiculares (3%)
• Idiopática (25%)	• Hipertiroidismo (1.5%)
• Cirrosis o malnutrición (8%)	• Insuficiencia renal crónica (1%)

FÁRMACOS ASOCIADOS CON GINECOMASTIA(*)	
Antiandrógenos/ Inhibidores de la síntesis de andrógenos.	Acetato de ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, finasteride, dutasteride, espironolactona, ketoconazol, aceites esenciales de lavanda y del árbol del té en cosméticos.
Antibióticos.	Etionamida, Isoniazida, ketoconazol, metronidazol.
Antiácidos.	Cimetidina, ranitidina, omeprazol.
Quimioterápicos.	Alquilantes, metotrexate, alcaloides de la vinca, QT combinada, imatinib.

FÁRMACOS ASOCIADOS CON GINECOMASTIA(*)	
Cardiovascular	Captopril, enalapril, amiodarona, diltiacem, nifedipino, digoxina, metildopa, reserpina.
Hormonas	Andrógenos, esteroides anabolizantes, HCG, estrógenos, GH.
Psicofármacos	Diacepam, haloperidol, fenotiacinas, tricíclicos.
Otros fármacos	Auranofina, dietilpropión, domperidona, etretinato, antirretrovirales de alta eficacia (HAART) especialmente efavirenz, metoclopramida, fenitoina, penicilamina, sulindac, teofilina.
Drogas de abuso	Alcohol, anfetaminas, heroína, marihuana, metadona.

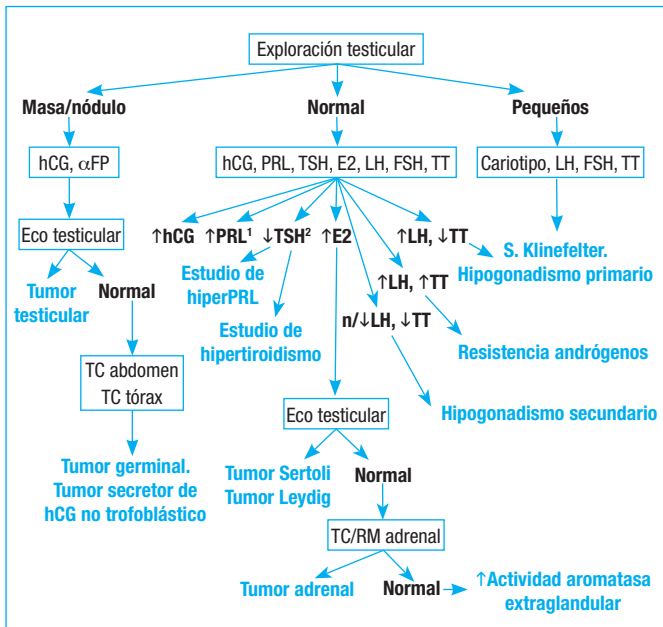
(*) Algunas asociaciones se basan en comunicaciones de casos de ginecomastia que ceden al suspender el fármaco, puede no haber una verdadera relación causa-efecto.

2. EVALUACIÓN.

- Diferenciar de adipomastia y si existen signos de sospecha de cáncer de mama (lesión excéntrica respecto al pezón, masa dura y firme, adherida a planos profundos, retracción de la piel, telorrea, ulceración, linfadenopatía regional): en este caso pedir mamografía directamente.
- En adolescentes con exploración física general y genitales normales, probablemente se trata de GINECOMASTIA PERIPUBERAL, se resuelve sin tratamiento en 6-24 meses en el 85-90% de los casos. Es raro que persista >17 años.
- Buscar signos de patología subyacente que pueda ser causa de la ginecomastia: hipertiroidismo, hipogonadismo, etilismo, enfermedad hepática o renal, masa testicular

o abdominal, drogas de abuso. Historia detallada de tratamientos farmacológicos.

- **SÍNTOMAS:** Aumento de tamaño de la mama con sensibilidad a la presión o al roce (más común que dolor).
- **Síndrome de Klinefelter:** Vigilar riesgo de cáncer de mama: palpación y mamografía si procede, no periódica.
- **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** bioquímica general (función hepatorenal) y hormonal: LH, FSH, estradiol y testosterona total y libre, SHBG, prolactina, función tiroidea, hCG. Ecografía mamaria (diferenciar de pseudoginecomastia) y mamografía (si sospecha de carcinoma). *Ver algoritmo.*



¹ Cursa con LH normal o baja y TT baja.

² Cursa con LH, TT y E2 elevados.

CLASIFICACIÓN DE CORDOVA Y MOSCHELLA (*)	
Grado I	Aumento del diámetro y ligera protrusión de la zona periareolar.
Grado II	Hipertrofia de la mama con el complejo pezón-areola por encima del pliegue inframamario.
Grado III	Hipertrofia de la mama con el complejo pezón-areola a la altura del pliegue inframamario o 1cm por debajo máximo.
Grado IV	Hipertrofia mayor de la mama, con piel redundante, ptosis severa y el complejo pezón-areola 1 cm por debajo del pliegue inframamario o más.

(*)Cordoba A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61(1):41-9.

3. TRATAMIENTO.

- En la mayoría de los casos (sobre todo si instauración <6 meses) regresa espontáneamente en 6-24 meses sin tratamiento, por lo que la **observación periódica** puede ser un abordaje razonable.
- **Evitar fármacos** asociados a ginecomastia:
 - Antiretrovirales: Diferenciar de lipodistrofia. Evitar efavirenz.
 - Calcioantagonistas: Verapamilo y nifedipino peor que diltiazem.
 - Anti H2: Cimetidina peor que ranitidina.
 - IBP: Omeprazol peor que lansoprazol.
 - Antialdosterónicos: Espironolactona peor que eplerrenona.
- Si aumento de tamaño muy importante, con dolor, hipersensibilidad, causa problema psicológico al paciente o peripuberal persistente en la vida adulta: **medicación** en la fase activa precoz, **cirugía** en la fase fibrótica final.
- CIRUGÍA: En caso de fracaso de tratamiento farmacológico o >12 meses de evolución o causa problema psicológico. En adolescentes no hasta fin de pubertad y testes de tamaño

adulto (riesgo de reaparición). Mejor resultado estético si se asocia liposucción del acúmulo graso a la mastectomía.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO		
Andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> • Testosterona • Dihidrotestosterona (DHT). 	Sólo si hipogonadismo.
SERM	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifeno (10-20 mg/día: Novaldex[®]). • Raloxifeno (60 mg/día: Optruma[®], Evista[®]). 	Peripuberal severa o persistente en adultos.
Inhibidores de aromataasa	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol (1 mg /día: Arimidex[®]). 	Cáncer de próstata, exceso aromataasa familiar, tumor cel. Sertoli feminizante, inducida por tratamiento con testosterona.

4. GINECOMASTIA Y CANCER DE PRÓSTATA.

- Prevalencia de ginecomastia 15% si antiandrógenos combinados con análogos GnRH, pero 75% si monoterapia con antiandrógenos (bicalutamida)
- **Tamoxifeno** 10-20 mg/día: debe tomarse durante todo el tratamiento antiandrogénico para que siga siendo efectivo.
- **Anastrozol** 1 mg/día. Disminuye la incidencia de ginecomastia asociada al tratamiento antiandrogénico pero menos eficaz que tamoxifeno.
- **Radioterapia** profiláctica: Baja dosis bilateral (10-15 G y en una dosis o fraccionada en tres días). Si ginecomastia ya establecida precisa dosis mayores (20 G y en 5 fracciones) y aunque reduce el dolor es menos eficaz en cuanto a reducción de volumen.

EFICACIA DE MEDIDAS PROFILÁCTICAS (% APARICIÓN DE GINECOMASTIA):	
Bicalutamida sola (69-73%)	Radioterapia (33-34%)
Tamoxifeno (8-10%)	Anastrozol (51%)

- Aunque el tratamiento con tamoxifeno parece ser más eficaz que la radioterapia, la necesidad de mantenerlo durante toda la terapia antiandrogénica hace de la radioterapia una opción segura y eficaz a tener en cuenta en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y diátesis trombótica.
- **Cirugía:** si ginecomastia ya establecida.

5. BIBLIOGRAFIA.

- Braunstein GD. Clinical Practice: Gynecomastia. N Engl J Med. 2007; 357:1229.
- Braunstein GD. Environmental gynecomastia. Endocr Pract 2008; 14:409.
- Viani GA, Godoi L, Stefano EJ. Prevention of Gynecomastia and Breast Pain Caused by Androgen Deprivation Therapy in Prostate cancer: Tamoxifen or Radiotherapy?. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2012; 83(4):519-24.
- Carlson HE. Approach to the Patient with Gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(1):15-21.
- Simoes Dornellas de Barros AC, Castro Moura M. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. Sao Paulo Med J. 2012; 130(3): 187-97.
- Cordoba A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61(1):41-9.

HIPOGONADISMO, AMENORREA E INFERTILIDAD FEMENINA

Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F

1. DEFINICIONES Y CONCEPTOS.

- La **amenorrea primaria** se define como la ausencia de menarquia a partir de los 15 años en una paciente con un crecimiento y desarrollo de caracteres sexuales secundarios normales. También se debe considerar el diagnóstico y ser evaluado en aquellas pacientes que a partir de los 13 años no hayan tenido la menarquia y presenten retraso del crecimiento y ausencia de caracteres sexuales secundarios.
- La **amenorrea secundaria** se define como la ausencia de menstruación durante al menos 3 teóricos ciclos menstruales consecutivos o durante 6 meses en 1 año en mujeres que previamente menstruaban.
- Como **hipogonadismo femenino** definimos el fallo gonadal en la producción de estrógenos y maduración folicular mensual, que puede tener un origen primario, hipogonadismo hipergonadotropo (insuficiencia ovárica primaria o fallo ovárico prematuro), o secundario/central (hipogonadismo hipogonadotropo).
- La **insuficiencia ovárica primaria o fallo ovárico prematuro (FOP)** se define como el fallo gonadal femenino después de la menarquia y antes de los 40 años, que suele presentar inicialmente un curso intermitente y progresivo, con periodos de ovulación y menstruación que alternan con meses de hipoestrogenismo, y que cuando es completo cursa con amenorrea, atrofia endometrial, síntomas de hipoestrogenismo y elevación de las concentraciones de FSH (>40 UI/L).
- La **anovulación** es la causa más frecuente de amenorrea durante la edad fértil y se define como el fallo repetido en la ovulación diferenciándose del fallo ovárico en que persisten ovocitos viables en el ovario. Su causa más frecuente es el

hiperandrogenismo, y la etiología más frecuente de éste en la mujer en edad fértil es el síndrome del ovario poliquístico (*ver capítulo correspondiente*), que es el responsable de más del 30% de los casos de amenorrea en este grupo etario y hasta un 75% de todas las causas de anovulación.

- La **infertilidad/subfertilidad** se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 1 año de relaciones sexuales frecuentes con coito no protegido (15% de las parejas). Factores femeninos como anomalías ovulatorias y alteraciones pélvicas (anomalías estructurales uterinas o tubáricas, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis) son las responsables de un 25% y 30% de los casos de subfertilidad respectivamente. Factores masculinos acontecen en un 40-50% de las ocasiones, mientras que en un 15-20% de los casos no es posible determinar el factor etiológico. Otros términos relacionados son el de **fecundabilidad** que es la probabilidad de embarazo por ciclo menstrual (25% en parejas normales) y el de **fecundidad** (probabilidad de recién nacido vivo por ciclo menstrual).

2. ETIOLOGÍA.

- **Amenorrea hipotalámica funcional** (15-35% de todos los casos de amenorrea). Se caracteriza por la inhibición de la secreción pulsátil hipotalámica de GnRH y por definición excluye cualquier anomalía estructural. Conduce a anovulación e hipoestrogenismo, con la consiguiente repercusión a nivel óseo si éste se prolonga. La secreción de gonadotropinas presenta un patrón prepuberal (FSH>LH). Factores desencadenantes que actúan sobre una base genética predisponente son la restricción calórica severa en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, deficiencias nutricionales sin pérdida de peso, situaciones de estrés psicoemocional o físico (enfermedades graves), ejercicio extremo, aunque en ocasiones no se identifica el factor precipitante. Las pacientes con un factor claro desencadenante presentan una mayor probabilidad de recuperación una vez corregido éste,

ETIOLOGÍA DE LA AMENORREA POR ORDEN DE FRECUENCIA	
Primaria	Secundaria ¹
Agenesia/disgenesia gonadal (50%).	Alteraciones ováricas (SOP, FOP) (40%).
Hipogonadismo hipotalámico (20%).	Alteraciones hipotalámicas (amenorrea hipotalámica funcional, lesiones infiltrativas, enfermedad sistémica) (35%).
Agenesia completa o parcial de estructuras mullerianas (15%).	Alteraciones hipofisarias (prolactinoma e hiperprolactinemia, masas selares, hemocromatosis y otras causas de hipopituitarismo) (20%).
Himen imperforado, septo vaginal transverso, agenesia vaginal (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) (5%).	Anomalía uterina (síndrome de Asherman) (5%).
Enfermedad hipofisaria (5%).	Otros (1%): hipotiroidismo, radiación o quimioterapia con agentes alquilantes, enfermedad celiaca (40% de las pacientes).
Otras (5%): HSC, SOP, insensibilidad del receptor de andrógenos, déficit de 5 α -reductasa, déficit de CYP17 α , síndrome de los testes evanescentes, ausencia del factor determinante del testículo.	

¹ Recordar que la causa más frecuente de amenorrea secundaria en cualquier mujer en edad fértil es el embarazo.

aunque puede no acompañarse de la normalización del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal hasta en un 15% de los casos. En presencia de **hipoestrogenismo** ($E_2 < 50$ pg/mL) realizar

densitometría ósea e instaurar terapia hormonal sustitutiva o tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO FEMENINO	
PRIMARIO O HIPERGONADOTROPO	SECUNDARIO O HIPOGONADOTROPO
<p>1) Origen genético:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner. • Disgenesia gonadal mixta. Hermafroditismo verdadero. • Síndrome de Swyer. • Síndrome de Noonan. • Mutaciones en el gen <i>FMR1</i> (X frágil). • Mutaciones del receptor de FSH o LH. • Galactosemia. • Mutaciones en enzimas implicadas en la esteroidogénesis: <i>CYP17α</i>, aromatasa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea hipotalámica funcional. • Déficit congénito de GnRH. Hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático y síndrome de Kallman (si asocia anosmia) (Genes: <i>KAL1</i>, <i>KAL2</i>, <i>KAL3</i>, <i>KAL4</i>, <i>FGF8</i>, <i>KISS</i>, <i>KISS1R</i>, <i>GnRH1</i>, <i>TAC3</i>, <i>TAC3R</i>, <i>SEMA3A</i>). Mutaciones del receptor de GnRH. Síndrome de CHARGE (coloboma, orejas dismórficas, sordera, anomalías cardíacas, retraso del crecimiento y desarrollo). • Retraso constitucional del desarrollo. • Hiperprolactinemia. • Enfermedades tumorales o infiltrativas de la región hipotálamo-hipofisaria (craneofaringioma, adenomas hipofisarias, germinoma, histiocitosis de Langerhans, sarcoidosis, hemocromatosis) y el tratamiento de las mismas (cirugía y/o radioterapia). • Otras causas de hipopituitatismo. • Hipoplasia adrenal congénita (mutación <i>DAX1</i>).
<p>2) Origen autoinmune. Autoinmunidad aislada frente al ovario o asociada a otras enfermedades autoinmunes (síndrome poliglandular autoinmune).</p>	
<p>3) Yatrogenia: radiación, quimioterapia (agentes alquilantes), cirugía, torsión vascular, tabaco.</p>	
<p>4) Síndrome de resistencia ovárica.</p>	
<p>5) Idiopático (>50% de los casos).</p>	

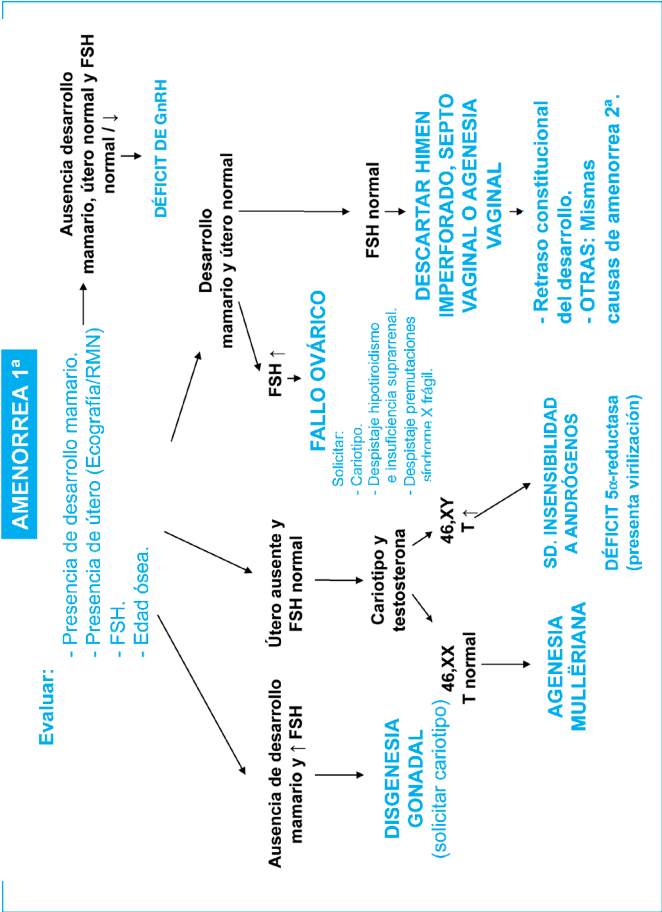
- **Déficit congénito de GnRH.** Cursa con amenorrea, desarrollo puberal incompleto o ausente junto con un hábito eunucoideo. La producción adrenal de andrógenos es normal (si está ausente sospechar otra entidad). Su forma mejor caracterizada es el síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotropo + anosmia) que puede presentar un patrón de herencia ligado al cromosoma X, autosómico dominante o recesivo, aunque la mayoría de los casos son esporádicos. Se trata de un diagnóstico de exclusión en presencia de una paciente con concentraciones de estrógenos prepuberales y niveles no elevados de gonadotropinas, ausencia de anomalías estructurales en la región hipotálamo-hipofisaria en las técnicas de imagen radiológicas y resto de función hipofisaria normal. La respuesta de LH a la administración pulsátil exógena de GnRH puede ser positiva (déficit de GnRH) o ausente (mutaciones del receptor). Otras anomalías asociadas además de la anosmia son: los defectos de la línea media, agenesia renal unilateral, criptorquidia uni- o bilateral en el varón, sindactilia y otras anomalías esqueléticas. El principal reto diagnóstico es distinguir esta entidad del **retraso constitucional del desarrollo** antes de los 18 años (ausencia de anomalías asociadas, historia familiar de retraso puberal, evidencia de desarrollo mamario; también apoya el diagnóstico de retraso puberal la ausencia de adrenarquía).
- **Disgenesias gonadales.** Causa más frecuente de amenorrea 1ª e hipogonadismo hipergonadotropo. La gran mayoría de los pacientes presenta un **síndrome de Turner** (45,X0 o mosaicismos 45,X0/46,XX), seguido en orden de frecuencia de la disgenesia gonadal 46,XX y la poco frecuente disgenesia 46,XY o síndrome de Swyer. Las pacientes con síndrome de Turner padecen una fibrosis progresiva del tejido ovárico que precluye la producción de estrógenos. Las estructuras müllèrianas y genitales son normales hasta el momento de la pubertad. Las pacientes con mosaicismos pueden presentar menstruación espontánea y en algún caso una gestación normal. La **disgenesia gonadal mixta**

describe la presencia de aneuploidías con un componente cromosómico Y, que pueden cursar con ambigüedad genital y anomalías en las estructuras müllérianas. Entre un 10-30% de los pacientes con presencia de material cromosómico Y desarrollarán neoplasias gonadales que pueden ser hormonalmente activas, siendo el riesgo aún mayor en el caso de mutaciones en el gen *SRY* del cromosoma Y, por lo que está indicada la exéresis gonadal al diagnóstico.

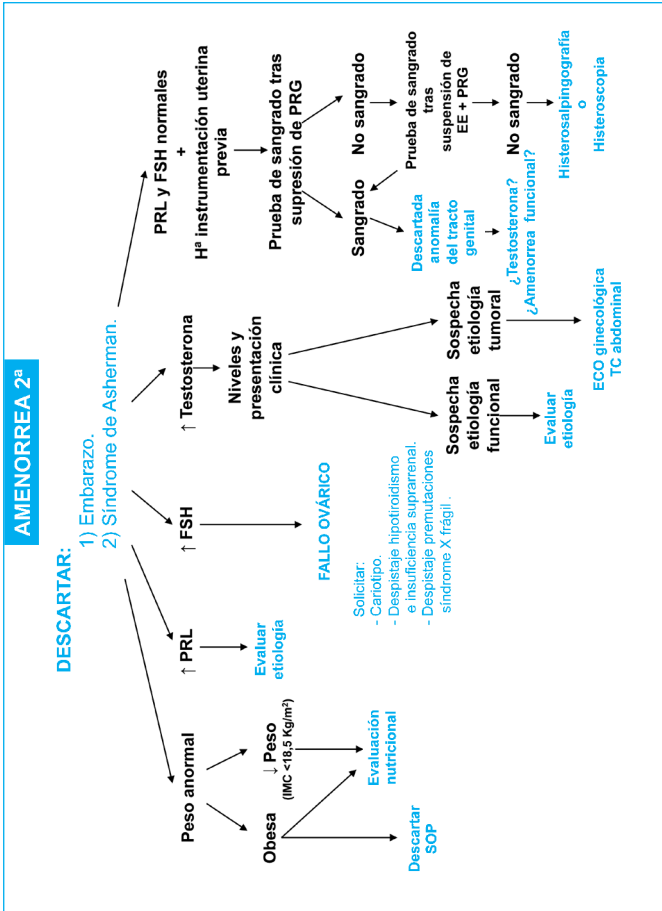
- **Síndrome de resistencia ovárica a gonadotropinas o síndrome de Savage.** Presencia de numerosos folículos ováricos no estimulados, en ausencia de enfermedad autoinmune, historia previa de ovulación, y con cariotipo normal, con ausencia de respuesta a estimulación con gonadotropinas exógenas. El diagnóstico de certeza solo se establece histológicamente, aunque en la mayoría de las ocasiones éste se hace por exclusión.
- **Síndrome de Asherman.** Cicatrización del revestimiento endometrial secundario a la instrumentación de su superficie tras una hemorragia postparto o infección. Se debe sospechar en una paciente con amenorrea 2^a y estos antecedentes. Se confirma con la ausencia de la línea típica del endometrio en la valoración ecográfica, ausencia de menstruación tras administración de estrógenos + progestágenos y valoración histeroscópica.
- **Síndrome de resistencia a andrógenos.** En su forma completa (síndrome de Morris) presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X en pacientes con genotipo 46,XY y fenotipo completamente femenino por mutaciones inactivantes del receptor de andrógenos. Genitales externos femeninos aunque los testes se pueden palpar en los labios mayores o región inguinal (extirpar por riesgo de cáncer testicular), ausencia de estructuras müllérianas, desarrollo mamario, y escaso vello axilar y púbico. Hormonalmente presentan niveles elevados de andrógenos en rango masculino.

3. DIAGNÓSTICO.

- **Anamnesis:** hábitos alimentarios, hábitos de actividad física, situación de estrés psicoemocional, consumo de tóxicos, hábito intestinal (enfermedad celiaca), historia menstrual en caso de amenorrea 2ª, historia de instrumentalización ginecológica, antecedentes obstétricos, antecedentes nosológicos relacionados (sarcoidosis, hemocromatosis...), antecedentes de quimio- o radioterapia, antecedentes familiares, edad desarrollo puberal en otros miembros de la familia, síntomas de ocupación central.
- **Exploración física completa:** índice de masa corporal, talla (comparación con resto de los miembros de la familia), evaluación de segmentos corporales, curvas de crecimiento, estigmas de conductas purgativas, presión arterial en ambos brazos (coartación de Ao), desarrollo mamario, presencia de galactorrea, exploración genital externa y ginecológica, caracteres sexuales secundarios, estigmas de disgenesia gonadal, signos de hiperandrogenismo, estigmas de hipercortisolismo, signos de disfunción hormonal tiroidea y/o adrenal, presencia de vitíligo, capacidad olfativa.
- Descartar siempre **embarazo**.
- **Evaluación hormonal:** LH, FSH, Estradiol, Prolactina, TSH, Testosterona total y SHBG (si evidencia de hiperandrogenismo) (*ver capítulo hiperandrogenismo para resto de diagnóstico diferencial*). Si hipogonadismo hipogonadotrofo evaluar resto de función hipofisaria.
- En amenorrea 1ª evaluar **edad ósea**.
- **Si estradiol bajo (<30 pg/mL) con gonadotropinas elevadas:**
 - **Cariotipo estándar:** disgenesias gonadales. Si es normal en sangre periférica y alta sospecha clínica realizar cariotipo en otros tejidos (piel). Si presencia de material del cromosoma Y: *gonadectomía profiláctica* obligada (riesgo de gonadoblastoma).
 - Descartar hipofunción tiroidea y/o suprarrenal. Despistaje síndrome poliglandular autoinmune.
 - Despistaje genético premutaciones síndrome X frágil.



- En pacientes con estudio hormonal normal e historia de instrumentalización ginecológica o problemas obstétricos: Prueba de sangrado por supresión con progestágeno para evaluar la integridad del tracto de salida (*Progevera*® 10 mg o *Progeffik*® 100 mg: 1 cp/día durante 10 días). Si no hay



sangrado administrar estrógenos durante 35 días (Estradiol oral: 1 mg/24 horas o estrógenos transdérmicos con una liberación de 50 µg/24 horas y un progestágeno del día 26º al 35º, 1 cp/día al acostarse (ver tabla de preparados disponibles).

- **Prueba de estimulación de LH** tras la administración de GnRH sintética i.v. [100 µg Gonadorelina (solicitud por medicación extranjera)] o análogo de GnRH s.c. [*Decapeptyl*[®] (Triptorelina) diario 0,1 mg; *Suprefact*[®] (Buserelina) inyectable 1 mg/mL; *Procrin*[®] (Leuprorelina) 1 mg/0,2 mL solución inyectable]. Puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrofo y retraso constitucional del desarrollo [respuesta de LH a los 30 min. con GnRH sintética y a las 2 horas con análogo de GnRH a niveles puberales (al menos >3 veces valor basal) en caso de retraso constitucional].
- Pruebas de imagen: **Ecografía ginecológica/RMN:** Evaluación de estructuras müllèrianas. **RMN** hipotálamo-hipofisaria en hipogonadismo hipogonadotrofo.
- Histerosalpingografía/Histeroscopia en pacientes con sospecha de síndrome de Asherman.

4. TRATAMIENTO.

1) Tratamiento de la patología específica subyacente.

2) **Indicaciones quirúrgicas:** Lesiones anatómicas congénitas del aparato genital. Síndrome de Asherman (lisis histeroscópica). Gonadectomía en disgenesias gonadales con material del cromosoma Y o en síndrome completo de insensibilidad a andrógenos (tras desarrollo puberal).

3) **En amenorrea hipotalámica funcional** consejo nutricional, reducción de la actividad física, solución de enfermedad sistémica, manejo del estrés emocional. Trabajos recientes experimentales sugieren la efectividad de la administración de leptina para la restauración de la menstruación en pacientes con amenorrea hipotalámica funcional. En pacientes en amenorrea mantenida e hipoestrogenismo que no tienen respuesta a la prueba de supresión con progesterona iniciar **terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales combinados** (para consultar

ACO combinados disponibles en España ver www.sec.es/informacion/anticonceptivos_comercializados/index.php con el objetivo de protección ósea. Si existe hemorragia tras supresión se debe administrar un **progestágeno cíclico** para evitar el desarrollo de hiperplasia endometrial.

4) Terapia hormonal en el fallo ovárico primario: Instaurar régimen hormonal hasta la edad media de la menopausia (50 años). La terapia transdérmica parece disminuir el riesgo de eventos trombóticos y es de elección en niñas y mujeres jóvenes y ante la presencia de otros factores de riesgo. En **mujeres adultas:**

- Terapia estrogénica: Estrógenos transdérmicos, normalmente se precisa una liberación de 75-100 µg/día o estradiol oral 1-2 mg/día (*ver tabla*).
- Progestágeno: Protección endometrial. Progestágeno oral (*ver previamente*) los 12 días primeros del mes o bien terapia combinada (*ver tabla*).

**TERAPIA HORMONAL ESTROGÉNICA.
PREPARADOS DISPONIBLES EN ESPAÑA.**

Parches transdérmicos

- Sólo estradiol: *Alcis semanal*[®] 25 y 50 µg; *Estraderm Matrix*[®] 25, 50 y 100 µg; *Estradot*[®] 25, 37,5, 50, 75 y 100 µg; *Evopad*[®] 25, 50, 75 y 100 µg; *Progynova*[®] 25 y 50 µg.
- Estradiol + progestágeno: *Estalis*[®] 50/250 µg; *Estalis Sequidot*[®].

Compuestos orales

- Sólo estradiol: *Meriestra*[®] 1 y 2 mg; *Progynova*[®] 1 mg.
- Estradiol + progestágeno: *Activelle*[®]; *Angeliq*[®]; *Climen*[®]; *Climodien*[®]; *Duofemme*[®]; *Eviana*[®]; *Mevaren*[®]; *Perifem*[®]; *Progyluton*[®]; *Qlaira*[®]; *Trisequens*[®]; *Zoely*[®].

Para más detalle sobre composición y posología se remite a la página oficial de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>).

En **niñas o mujeres jóvenes** con fallo en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios (ej.: síndrome de Turner), no comenzar terapia antes de los 12 años para evitar comprometer la talla final, comenzando con dosis bajas [1/6 a 1/4 de la dosis de adulto (12,5-25 µg)] con incrementos progresivos cada 3-6 meses en función de estadio de Tanner, edad ósea y crecimiento uterino, con el objetivo de alcanzar feminización completa en 2-3 años. Añadir progestágeno (ej.: acetato de medroxiprogesterona) a los 12-24 meses del comienzo de la terapia estrogénica o en el momento del primer sangrado vaginal.

5) Inducción de la ovulación/tratamiento de la subfertilidad en pacientes sin fallo primario:

- Antiestrógenos (clomifeno, tamoxifeno): Pacientes con anovulación crónica normogonadotrópica [ej.: SOP (*ver capítulo correspondiente*)].
- Estimulación con gonadotropinas: Anovulación crónica normogonadotrópica e hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Terapia pulsátil con GnRH sintética: Hipogonadismo hipogonadotrópico con función hipofisaria normal.
- Diatermia ovárica laparoscópica (SOP).
- Fallo ovárico primario: Técnicas de fertilización in vitro con donación de ovocitos.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Bianco SD & Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(10):569-76.
- Chou SH et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(16):6585-90.
- De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(5):647-64.
- De Vos M et al. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376(9744):911-21.
- Pinsker JE. Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): E-994-1003.
- Saenger P et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):3061-9.
- Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(11):3281-88.
- Unuane D et al. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6):861-73.

HIRSUTISMO Y VIRILIZACIÓN

Luque-Ramírez M, Sanchón R, Álvarez-Blasco F

1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

- **Hirsutismo** es la presencia de pelo terminal en la mujer en áreas dependientes de andrógenos siguiendo un patrón masculino. Afecta entre un 5 a 10% de todas las mujeres. Debe considerarse como un signo de enfermedad endocrino-metabólica.
- **Hipertrichosis** es el aumento de la densidad y grosor del vello en zonas normales de distribución en la mujer y no suele reflejar patología hormonal. Generalmente está causada por fármacos (fenitoína, minoxidil, diazóxido, ciclosporina, estreptomycin, psoraleno, penicilamina, metopirona, fenotiazinas, acetazolamida, glucocorticoides) o enfermedades sistémicas (hipotiroidismo, anorexia nerviosa, malnutrición, porfiria, dermatomiositis, acromegalia, síndromes paraneoplásicos).
- **Masculinización o clínica de hiperandrogenismo** es la aparición de caracteres sexuales secundarios típicamente masculinos en la mujer que incluyen el hirsutismo (manifestación más frecuente), el acné más allá de la 2ª década de la vida y la alopecia de distribución masculina.
- **Virilización** es el grado máximo del anterior, que incluye además el aumento de masa muscular, la clitoromegalia y el aumento del tamaño de los labios menores. Es un signo que debe alertarnos sobre la gravedad del proceso subyacente ya que es típico de tumores malignos secretores de andrógenos (arrenoblastoma ovárico, carcinoma suprarrenal virilizante). Otro dato de alarma ante la presencia de clínica de hiperandrogenismo es su inicio tras la pubertad o tras la menopausia y una evolución rápidamente progresiva.
- **Desfeminización** es la pérdida de caracteres sexuales secundarios femeninos que incluye la atrofia mamaria manifestación rara en trastornos funcionales y obligan a descartar neoplasia.
- **Oligomenorrea** es la presencia de al menos 6 ciclos

menstruales >35 días en el último año. Amenorrea es la ausencia de menstruación durante 3 ciclos menstruales teóricos consecutivos.

- **Poliquistosis ovárica:** Presencia de al menos 1 ovario con un volumen ≥ 10 mL o ≥ 12 folículos subcapsulares de 2-9 mm junto con un aumento del estroma ovárico superior al 25% del volumen ovárico, determinado mediante ecografía preferiblemente transvaginal realizada en fase folicular temprana (3° a 5° día del ciclo tras menstruación espontánea o inducida por privación de progestágenos), o en cualquier momento en mujeres en amenorrea. La presencia de un quiste de ≥ 10 mm o un quiste folicular obliga a repetir la exploración en el siguiente ciclo menstrual ya que la medición del volumen ovárico queda invalidada.

CAUSAS DE HIRSUTISMO

- Síndrome de ovario poliquístico (SOP) (70-85%).
- Hiperandrogenismo idiopático (15%)¹.
- Hirsutismo idiopático (10%)².
- Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) (3%).
- Tumores productores de andrógenos (<1%).
- Otras (<1%): farmacológico, hiperandrogenismo gestacional, síndrome de Cushing, resistencia a glucocorticoides, acromegalia, hiperprolactinemia.

¹ Hiperandrogenismo clínico y bioquímico, con ciclos ovulatorios y morfología ovárica normal.

² Hirsutismo sin hiperandrogenemia, con ciclos ovulatorios y morfología ovárica normal.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA.

ANAMNESIS.

- Antecedentes familiares, especialmente de hirsutismo, alteraciones menstruales, problemas obstétricos, recién nacidos con anomalías genitales, infertilidad, obesidad, DM, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular precoz.
- Fecha de menarquia y pubarquia. Menstruaciones (periodicidad, duración e intensidad). Empleo de anticonceptivos orales.

Antecedentes de toma de fármacos que puedan producir hirsutismo o masculinización.

- Fecha de inicio del hirsutismo y evolución temporal.
- Aparición de atrofia mamaria, acné, galactorrea, alopecia o signos de virilización.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Diferenciar hirsutismo de hipertrichosis. Evaluar hirsutismo según la escala de Ferriman-Gallwey modificada (utilizar escala visual *ref. Yilmaz et al, 2010*). Se considera patológico en la población de nuestro entorno cuando es ≥ 10 puntos totales.
- Evaluar posibles estigmas de síndrome de Cushing.
- Acné, seborrea, alopecia temporal (exceso androgénico), acantosis nigricans (insulinorresistencia).
- Signos de virilización: alopecia frontal o coronal, aumento de masa muscular, clitoromegalia (longitud >10 mm o longitud por anchura >35 mm² se considera anormal).
- Exploración mamaria: atrofia, galactorrea.
- Exploración abdominal y pélvica (hallazgos exploratorios de lesión ocupante de espacio).

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

PRUEBAS DE LABORATORIO.

- Se solicitará analítica en fase folicular precoz (3^o-9^o día del ciclo) o en cualquier momento en pacientes en amenorrea, que incluya valores basales de testosterona total (TT) (preferiblemente determinados por RIA), SHBG (calcular testosterona libre a partir de TT y SHBG; no medir directamente la testosterona libre salvo disponer de métodos de equilibrio de diálisis), androstendiona (no imprescindible), DHEA-S (no imprescindible), prolactina (si irregularidad menstrual o galactorrea), TSH, FSH (si alteraciones menstruales y/o síntomas de hipoestrogenismo) y 17-OH-progesterona. Los niveles normales de testosterona total no excluyen hiperandrogenismo, ya que pueden coexistir con concentraciones elevadas de testosterona libre (activa) por disminución de la proteína transportadora SHBG. Asimismo,

existen situaciones que cursan con testosterona total elevada y concentraciones de testosterona libre normales por incremento de SHBG (*ver tabla*). En hiperprolactinemia leve paucisintomática descartar macroprolactinemia (*ver capítulo hiperprolactinemia*).

VALORES DE ANDRÓGENOS NORMALES EN FASE FOLICULAR EN MUJERES ESPAÑOLAS

Testosterona libre calculada	<1 ng/dL <35 pmol/L
DHEA-S	<3500 ng/mL
Androstendiona	<4,5 ng/mL
17-OH-progesterona	<1,7 ng/mL ¹

¹ El punto de corte clásico en el despistaje de la HSC no clásica por déficit de 21-OHasa es de 2 ng/mL pero un estudio reciente en población de nuestro medio establece una mayor sensibilidad y especificidad en valores más bajos (ref. Escobar-Morreale HF et al, 2008).

- Varios andrógenos pueden secretarse en exceso:
 - *Testosterona: origen ovárico.*
 - *DHEA-S: origen suprarrenal (no olvidar que un 30% de las pacientes con SOP cursa con hipersecreción androgénica suprarrenal y puede presentar elevación de DHEA-S).*
 - *Androstendiona: origen ovárico o suprarrenal.*
- En caso de llegar a una sospecha diagnóstica concreta (SOP o déficit de 21-OHasa) puede ser necesario un estudio más extenso (*ver más abajo*).

HIRSUTISMO IDIOPÁTICO.

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

CAUSAS DE MODIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE SHBG	
Incremento	Descenso
Edad	Obesidad
Déficit de GH	Hiperinsulinismo
Estrógenos	Glucocorticoides
Deficiencia de andrógenos	Andrógenos
Hipertiroidismo	Progestágenos
Hepatitis	Hipotiroidismo
Porfiria	Exceso de GH
	Familiar

ORIGEN NEOPLÁSICO.

- Tumor suprarrenal si DHEAS >6.000 ng/ml o >4.000 ng/ml si la mujer es posmenopáusica.
- Tumor ovárico si la testosterona total >1,5-2 ng/ml o >1 ng/ml si la mujer es menopáusica (tener en cuenta que un 50% de los tumores productores de andrógenos no presentan concentraciones por encima de estos puntos de corte, por lo que el inicio de la clínica, severidad y evolución es fundamental en el diagnóstico de presunción).
- Sospechar con virilización intensa y/o hirsutismo de rápida evolución y/o comienzo en edades tardías.
- En estos casos, solicitaremos pruebas de imagen:
 - Ecografía ovárica: la presencia de un sólo quiste >16 mm, suele reflejar un folículo maduro, que desaparecería al ovular. Su persistencia o la presencia de un tumor sólido, obliga a descartar neoplasia ovárica.
 - TAC o RMN abdominal para descartar un carcinoma suprarrenal y otras neoplasias malignas productoras de andrógenos.

En aquellos casos con elevada sospecha clínica con pruebas de imágenes negativas o no concluyentes, o lesión suprarrenal de pequeño tamaño, realizar **cateterismo de venas suprarrenales** y ováricas para determinar el origen de la producción de andrógenos.

4. TRATAMIENTO.

Principios generales del tratamiento del hirsutismo:

- Los objetivos del tratamiento del hirsutismo son tratar la causa subyacente si es posible, mejorar el grado de afectación en el ámbito psico-emocional y de relaciones sociales de la paciente más que la gradación clínica, el tratamiento de las posibles alteraciones del ámbito reproductivo y prevenir/tratar las posibles alteraciones metabólicas acompañantes.
- El tratamiento en la inmensa mayoría de las ocasiones debe ser prolongado (al menos 3-4 años).
- La administración combinada de fármacos induce una reducción más temprana de la puntuación del hirsutismo y es más eficaz que la monoterapia.
- El tratamiento debe ser discutido con la paciente, teniendo en cuenta sus expectativas individuales y estableciendo objetivos reales.
- El tratamiento farmacológico se reserva para aquellas pacientes sin deseos genésicos inmediatos.
- El tratamiento farmacológico comienza a producir una mejoría objetiva a los 3-6 meses del inicio de su administración alcanzando su efecto máximo a partir de los 12 meses del mismo.
- Los tratamientos dermocosméticos son eficaces de forma aislada en el hirsutismo leve especialmente en zonas visibles y localizadas (cara). El hirsutismo moderado-grave que afecta a zonas amplias andrógeno-dependientes va a requerir en la mayoría de las ocasiones una aproximación farmacológica. No obstante, en espera de resultados el tratamiento dermocosmético es de utilidad.

TRATAMIENTO DERMOCOSMÉTICO.

- Decolorante. Puede ser útil en mujeres de piel clara.
- Rasurado con cuchilla o maquinilla eléctrica (no incrementa el grosor ni la velocidad de crecimiento del pelo).
- Depilación con pinzas para pelos aislados de cejas, mentón o región periareolar.

- Depilación con cera. Se suele realizar cada 2-6 semanas.
- Depilación con sustancias químicas. Tiene una duración mayor que la cera.

Una vez la paciente cumple tratamiento farmacológico prolongado, se pueden utilizar métodos dermocosméticos más eficaces que destruyen la papila dérmica y conducen a una mejoría permanente en la zona tratada:

- Electrolisis ± termolisis. Más eficaz que los anteriores, sin efectos adversos cosméticos en manos expertas. El afeitado de la zona 1-5 días antes del procedimiento mejora su eficacia. Indicado como terapia única en zonas localizadas e hirsutismo leve o como adyuvante del tratamiento farmacológico.
- Laserterapia y luz pulsada. Más eficaz en pieles claras con pelo oscuro. Más eficaces las técnicas con láser diodo y alejandrita. Indicado en hirsutismo generalizado leve como terapia única o como terapia adyuvante a los fármacos en pacientes con afectación moderada-grave.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

- 1) TÓPICO:** Eflornitina (*Vaniqa*[®]): Zonas localizadas faciales. Inhibidor irreversible de la L-ornitina decarboxilasa, enzima implicada en la regulación del ciclo celular y diferenciación en el folículo piloso. Su aplicación continua conduce a una mejoría clínica hasta en el 70% de las pacientes tratadas. Terapia aislada en casos leves o adyuvante del tratamiento farmacológico. Posología: Aplicar una capa fina sobre la zona afecta 2 veces al día espaciadas al menos 8 horas y al menos transcurridos 5 minutos del método de depilación habitual. Mantener procedimientos habituales de depilación hasta observar efecto significativo (a partir de las 4-8 semanas).
- 2) ANTICONCEPTIVOS ORALES:** Un anticonceptivo oral de baja dosis estrogénica con un progestágeno de perfil no androgénico o antiandrogénico es el tratamiento de elección en la mayoría de las pacientes sin contraindicación para

su empleo y con grados moderados-graves de hirsutismo sin deseos de fertilidad. Disminuyen la secreción ovárica de andrógenos vía inhibición de la síntesis-secreción hipofisaria de gonadotropinas y producen un descenso marcado de las concentraciones de testosterona libre al incrementar la síntesis hepática de SHBG, lo que se acompaña en una mejoría del hirsutismo en un 60-100% de las mujeres tratadas, con una disminución media del 50% en el grado de hirsutismo en tratamiento a largo plazo. Pueden ser utilizados como terapia única en pacientes con hirsutismo leve, o como adyuvante del tratamiento con antiandrógenos en mujeres con hirsutismo moderado-severo. Se acompañan de la regularización del ciclo menstrual y proporcionan protección endometrial en mujeres con SOP. Antes de comenzar con el tratamiento, hay que realizar una prueba de embarazo, y lo mismo si no se produce menstruación una vez terminado el ciclo. Si la paciente presenta amenorrea prolongada o sangrados durante el ciclo ("spotting") transcurridos los 3 primeros ciclos de tratamiento se deben descartar otras causas de metrorragia (valoración ginecológica).

3) ANTIANDRÓGENOS:

Estos fármacos deben acompañarse de un método anticonceptivo seguro para evitar feminización de un posible embarazo con feto masculino, y en el caso del acetato de ciproterona y espironolactona evitar alteraciones menstruales o amenorrea por su efecto progestágeno (contraceptivos orales o transdérmicos). Si existe contraindicación para el empleo de anticonceptivos hormonales se debe asegurar la anticoncepción mediante DIU no hormonales, métodos de barrera o esterilización quirúrgica. Las pacientes no deben quedarse embarazadas antes de tres o cuatro meses después de su suspensión. Habitualmente se emplean tras la administración durante al menos 12 meses de un ACO de perfil no androgénico o antiandrogénico en aquellas mujeres en las que no se ha conseguido un efecto satisfactorio.

ANTICONCEPTIVOS ORALES CON PROGESTÁGENO DE PERFIL NO ANDROGÉNICO	
Progestágeno	Nombre comercial (Dosis EE/mg)
Gestodeno	<i>Melodene (15); Minesse (15); Melteva (20); Meliane (20); Meliana (20); Gestinyl (20); Harmonet (20); Genérico (20); Gynovin (30); Tevalet (30); Minulet (30); Tri-Minulet (30/40/30); Trigynovin (30/40/30).</i>
Desogestrel	<i>Suavuret (20); Bemasive (20); Microdiol (30).</i>
Norgestimato	<i>Edelsin (35).</i>
Perfil antiandrogénico	
Acetato de ciproterona	<i>Dialider (35); Diane35 (35); Genérico (35); Gyneplen (35).</i>
Dienogest	<i>Donabel (30); Aylin (30).</i>
Clormadinona	<i>Belara (30); Balianca (30).</i>
Drospirenona	<i>Daylette (20); Dretinelle (20); Drosianelle (20); Drosurelle (20); Liofora (20); Yasminelle (20); Yaz (20); Drosiane (30); Drosure (30); Yasmin (30); Yira (30); Dretine (20 y 30).</i>
Valerato de estradiol (3/2/2/1 mg)	
Dienogest	<i>Qlaira.</i>

ACOs con progestágeno de perfil no androgénico o antiandrogénico disponibles en España en el momento de la actualización de la presente edición. Para más información se remite al lector a la página web de la sociedad española de contracepción (www.sec.es/informacion/anticonceptivos_comercializados/index.php)

- Acetato de ciproterona (*Androcur® comp. 50 mg*): Es el único antiandrógeno aprobado en España para su uso en hiperandrogenismo. Posología: 50-100 mg/24 h durante los primeros 10 días del ciclo, acompañado de ACO.

SITUACIONES EN LAS QUE EL EMPLEO DE ACOs ESTÁ CONTRAINDICADO O LOS RIESGOS HABITUALMENTE SUPERAN LOS BENEFICIOS

- Mujer fumadora ≥ 35 años.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, DM, HTA).
- Cardiopatía isquémica. Historia de accidente cerebrovascular. Enfermedad vascular.
- Valvulopatía complicada (HT pulmonar, riesgo de FA, historia de endocarditis subaguda bacteriana).
- Fallo cardíaco grado III-IV NYHA.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Historia de TVP-TEP o TVP-TEP agudo.
- Trombofilias (incluido síndrome antifosfolípido).
- Migraña en ≥ 35 años sin aura.
- Migraña con aura.
- Neoplasias estrógeno-dependientes.
- Hepatitis aguda y reagudizada. Cirrosis descompensada.

Para la Sociedad Española de Contracepción la obesidad constituye una situación de riesgo si $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ o una contraindicación si $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, por un posible incremento del riesgo de TVP, sin embargo las evidencias no son claras, y en pacientes con hiperandrogenismo y obesidad incluso podrían presentar un perfil cardiovascular favorable.

No es necesario administrar estrógenos en mujeres histerectomizadas y posmenopaúsicas en las que se administrará la dosis diariamente.

- Espironolactona (*Aldactone*[®], *Espironolactona genérica, comp. de 25 y 100 mg*): de 50-200 mg/d, administrándose habitualmente 50 mg/12 h. Efectos adversos: disminución de la libido, alteraciones menstruales, mastodinia, cefalea, vértigos, náuseas, vómitos, hiperpotasemia.
- Finasteride (*Arahormo*[®], *Finasterida genérica, Litace*[®], *Proscar*[®], *comp. 5 mg*). Posología 5 mg/d. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (20%).
- Flutamida (*Eulexin*[®], *Flutamida genérica, Grisetin*[®], *Prostacur*[®]

comp. 250 mg). Posología: 250 mg/día. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (60%). Utilizando dosis ≥ 250 mg, se ha descrito excepcionalmente hepatotoxicidad grave.

- La eficacia de estos fármacos se ha demostrado similar en los estudios realizados hasta la fecha.

OTROS TRATAMIENTOS:

- **Análogos de GnRH:** Tratamiento de última línea para pacientes con hiperandrogenismo grave de origen ovárico que no responden a otros fármacos. Además, producen hipoestrogenismo severo, por lo que se requiere suplementación con estrógenos y progesterona durante el tratamiento.
- **Corticoides:** En pacientes con HSCNC para aumentar el tiempo de remisión tras la suspensión del tratamiento antiandrogénico.
- **Ketoconazol:** En pacientes con síndrome de Cushing en espera del tratamiento definitivo.
- **Insulinosensibilizantes** en el SOP (metformina/glitazonas/inositoles): Utilizados en el tratamiento del SOP por la contribución de la resistencia a la insulina a la patogenia del síndrome, demostrando mejoría de la hiperandrogenemia, irregularidad menstrual y parámetros metabólicos (resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, presión arterial). Las glitazonas no se han demostrado superiores a la metformina, y en términos de afectación dermocosmética, los insulinosensibilizantes son inferiores al tratamiento antiandrogénico. No existe evidencia que apoye su empleo en la prevención de las complicaciones metabólico-obstétricas derivadas del SOP (diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia) y su efecto sobre la tasa de recién nacidos vivos y disminución de aborto espontáneo en el primer trimestre es controvertido. El posible efecto beneficioso sobre parámetros de riesgo cardiovascular de su combinación con anticonceptivos orales permanece por dilucidar.
- **Estatinas:** Las estatinas en estudios *in vitro* han demostrado

inhibir el crecimiento y proliferación de células tecales y la esteroidogénesis. Su efecto sobre el hiperandrogenemia/ hiperandrogenismo clínico en pacientes con SOP es similar a la metformina cuando se comparan con ésta, y su combinación con ACOs se acompaña de un mayor descenso de los niveles de andrógenos y grado de hirsutismo, así como efectos favorables sobre el perfil lipídico y marcadores de inflamación subclínica (proteína C reactiva). En aquellas pacientes con indicación de tratamiento con estatinas se deben tener en cuenta estos efectos favorables, aunque por el momento no se deben administrar fuera de sus indicaciones habituales.

5. SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO.

DEFINICIÓN.

Recordar que un 20-25% de las pacientes con SOP presentan ciclos regulares anovulatorios. Por ello, en mujeres con hiperandrogenismo eumenorreico debemos determinar si se ha producido ovulación midiendo las concentraciones circulantes de progesterona en fase luteínica (del 20° a 24° día del ciclo) (valores > 4 ng/mL son indicativos de ovulación en el ciclo evaluado). Si existe anovulación, se recomienda su confirmación en otro ciclo. También es posible evaluar la ovulación mediante valoración diaria de temperatura rectal durante tres ciclos menstruales. La ovulación produce un aumento en la temperatura (°C) de 3 décimas a las 48 horas de la ruptura del folículo.

EPIDEMIOLOGÍA.

La prevalencia del SOP es variable según los estudios (5-10%) pero en nuestro país afecta al 7% de las mujeres en edad fértil, siendo mayor aún su prevalencia entre las pacientes obesas (28%). La prevalencia utilizando los criterios de Rotterdam se incrementa hasta un 15% de las mujeres premenopáusicas en edad fértil.

Criterios del NICHD* 1990	Criterios de Rotterdam 2003	Criterios de la AES ^f 2007
En orden de importancia: 1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia. 2. Oligoovulación.	1. Oligoovulación y/o anovulación. 2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico. 3. Poliquistosis ovárica (valoración ecográfica).	1. Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia. 2. Disfunción ovulatoria: Oligoanovulación y/o poliquistosis ovárica (valoración ecográfica).

Según los criterios del NICHD, los puntos 1 y 2 deben estar presentes para el diagnóstico del SOP. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de 2 de los 3 puntos individuales. En todas las definiciones es obligatorio descartar etiologías secundarias como la hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita, hipercortisolismo, hirsutismo medicamentoso, disfunción tiroidea y tumores secretores de andrógenos.

*National Institute of Child Health and Human Development.

^fAndrogen Excess Society. Actualmente Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.

CLÍNICA.

El PCOS es un trastorno de inicio peripuberal, progresivo y crónico con manifestaciones clínicas:

- 1) Dermocosméticas derivadas del hiperandrogenismo que clínicamente cursan como hirsutismo en la inmensa mayoría de los casos, acné (15-25%) y/o alopecia androgenética (5%).
- 2) Alteraciones menstruales y subfertilidad. Hiperplasia endometrial derivada de la anovulación crónica.
- 3) Alteraciones metabólicas derivadas del hiperandrogenismo y resistencia a la insulina inherente al síndrome, presente en la práctica totalidad de las mujeres con obesidad y hasta un 60-80% de las mujeres con normopeso (incremento de la adiposidad visceral abdominal, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, diabetes gestacional, arteriosclerosis).

DIAGNÓSTICO.

Junto con la evaluación clínica y hormonal, todas las pacientes con SOP deben ser evaluadas desde el punto de vista metabólico-cardiovascular mediante las siguientes exploraciones:

- IMC, perímetro abdominal y determinación de la presión arterial en todas las visitas.
- Perfil lipídico completo. Si éste es normal reevaluar cada 2 años o antes si se produce ganancia de peso.
- SOG (75 g) estándar. En pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o > 40 años, con historia de diabetes gestacional o historia familiar de DM tipo 2. Reevaluar cada 2 años o antes si se identifican factores de riesgo. Evaluar anualmente la presencia de DM en aquellas mujeres con GBA o intolerancia a los hidratos de carbono o prediabetes.

TRATAMIENTO.

- Recomendaciones higiénico-dietéticas en todas las pacientes con el objetivo de mantener peso (normopeso) o su pérdida en mujeres con sobrepeso-obesidad, realización de actividad física regular y abandono del hábito tabáquico.
- El tratamiento de las manifestaciones estéticas del hiperandrogenismo **en aquellas mujeres sin deseos de fertilidad** es el descrito previamente.

Si existe deseo de fertilidad:

- Excluir otras causas de subfertilidad/infertilidad en la mujer y su pareja.
- Previamente a cualquier intervención farmacológica, se deben promover cambios en el estilo de vida, especialmente en mujeres con sobrepeso y obesidad, dirigidos a la reducción de peso, realización de actividad física regular y abandono del hábito tabáquico.
- **El tratamiento de 1ª línea** para inducir la ovulación es el tratamiento antiestrogénico con acetato de clomifeno (*Omifin*[®], 50 mg/día durante 5 días, comenzando en 2-5 días tras una menstruación por privación). Dosis máxima 150

mg/día. Un 75-80% de las pacientes con SOP ovulan tras el tratamiento, alcanzándose una tasa de concepción en torno al 22% (su combinación con metformina no ha demostrado ser más eficaz que su administración aislada). La duración del tratamiento es de 6 a 12 ciclos ovulatorios antes de comenzar con otros tratamientos. La tasa de gestación múltiple es <10% y el síndrome de hiperestimulación es raro, aunque su empleo debe realizarse por profesionales y centros con experiencia.

- **Tratamiento de 2ª línea:** Estimulación mediante administración de gonadotropinas exógenas vs. cirugía ovárica laparoscópica (diatermia o laserterapia).
- **Tratamiento de 3ª línea:** Técnicas de fecundación *in vitro*. Tasa de concepción similar al de las pacientes sin SOP, aunque se mantiene el riesgo de complicaciones obstétricas asociadas al síndrome.

6. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC).

La HSC es una enfermedad autosómica recesiva, causada por el déficit enzimático de alguna de las enzimas que participan en la esteroidogénesis suprarrenal. El déficit de cortisol resultante en todas ellas produce un aumento de secreción de ACTH y secundariamente, una hipertrofia/hiperplasia de la corteza suprarrenal, con aumento de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La prevalencia de las formas no clásicas es del 0,1-0,2% en la población caucásica, aunque pueden ser más frecuentes en ciertos grupos étnicos.

DEFICIT DE 21 α -HIDROXILASA.

- Es el más frecuente, el 90-95% de todas las formas, y se detecta en 1 de cada 16.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones.
- Se debe a mutaciones en el gen *CYP21A2* que codifica para la enzima P450c21 (21 α -hidroxilasa), localizado en el complejo HLA en el cromosoma 6.
- El tipo de mutación determina el grado de alteración funcional

enzimática y el fenotipo clínico (formas clásicas pierde-sal, formas virilizantes simples, o formas no clásicas), aunque existen casos en los que la correlación genotipo-fenotipo no es la esperada. Habitualmente, el fenotipo clínico en los pacientes heterocigotos compuestos correlaciona con la mutación menos grave.

FORMAS DE DÉFICIT DE 21 α -HIDROXILASA	
<p>FORMA CLÁSICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit enzimático severo. • Inicio al nacimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Con pérdida de sal: Es la forma más frecuente (70%) y también lo es de pseudohermafroditismo femenino (genitales ambiguos). Hay que sospecharlo en niños con hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica e hipotensión al nacimiento. Mutaciones más frecuentes: Delecciones, conversiones, nt656g, G110Δ8nt, R356W, I236N, V237E, M239K, Q318X. • Forma virilizante simple: Hay que sospecharlo en niños con pseudopubertad precoz. En las niñas produce genitales ambiguos desde el nacimiento. Mutaciones más frecuentes: I172N, sitio de unión intrón 2 (nt656g).
<p>FORMA NO CLÁSICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit moderado • Inicio infancia / pubertad. 	<ul style="list-style-type: none"> • La clínica más frecuente es el hirsutismo (60%) seguido de la oligomenorrea (55%) y el acné (35%) (clínica similar al SOP). También pubarquia precoz. Sólo un 10% tienen infertilidad. Mutaciones más frecuentes: V281L, P30L.

Otros aspectos clínicos del déficit de 21 hidroxilasa.

- Los varones afectados de formas clásicas pueden tener masas testiculares (21-28% de los casos) (tejido suprarrenal ectópico), habitualmente bilaterales y no palpables (<2 cm), y que normalmente responden al tratamiento óptimo esteroideo. Estos restos pueden afectar la fertilidad de los

pacientes al obstruir los túbulos seminíferos. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otros tumores testiculares (ej.: células de Leydig), que ocasionalmente pueden producir 17OHP; sin embargo en este caso, no mejoran con el tratamiento esteroideo y son unilaterales. Se recomienda ecografía testicular periódica en todos los varones con HSC clásica a partir de la adolescencia. La cirugía está indicada en masas testiculares que no “regresan” durante el tratamiento (cirugía conservadora del tejido testicular + criopreservación de semen) o en aquellas con características ecográficas anormales, que pudieran corresponder a otro tipo de tumor.

- Los pacientes con HSC tienen una mayor prevalencia de masas suprarrenales benignas, especialmente en aquellos con tratamiento glucocorticoideo inadecuado. El diagnóstico de carcinomas virilizantes es excepcional, por lo que las técnicas de imagen suprarrenal se deben reservar para aquellos casos con un curso clínico o perfil hormonal atípico. Por otro lado, en pacientes con incidentalomas suprarrenales sin diagnóstico de HSC se debe incluir esta posibilidad en el diferencial.

DIAGNÓSTICO.

- **NEONATAL:** Se recomienda el despistaje neonatal universal en 2 pasos del déficit de 21α -hidroxilasa debido a su prevalencia y ser una alteración potencialmente fatal, ya que ha demostrado disminuir el tiempo hasta el diagnóstico y reducir la morbi-mortalidad neonatal asociada a la enfermedad. Se deben utilizar puntos de corte de acuerdo a edad gestacional (*ver ref. van der Kamp, 2005*). En aquellos pacientes con prueba de despistaje positiva (inmunoensayo) debe confirmarse el diagnóstico con una prueba más específica (cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem de preferencia o estudio genético). Las formas no clásicas pueden no detectarse en el despistaje neonatal.

- En **NIÑOS** y **ADULTOS** se procede a la determinación basal de 17-OHP [utilizar punto de corte local (en población adulta de nuestro entorno 1,7 ng/mL)]. Si el despistaje es positivo (en pacientes con HSC no clásica puede ser normal) realizar prueba de estimulación con 1-24 ACTH (250 µg):
 - a) Si el valor de 17-OHP a los 30 o 60 min. supera los 10 ng/ml, el paciente presentará un déficit de 21-hidroxilasa.
 - b) Descartar déficit de 11 α -hidroxilasa y P450 oxidoreductasa que también producen incremento de las concentraciones de 17-OHP.

Técnicas de genética molecular.

- Nos permiten realizar consejo genético en familias con un niño afecto de HSC. Está indicado el estudio de mutaciones en la pareja de un portador, puesto que el riesgo de descendencia afecta con una forma clásica es de 1:120 si uno de los padres tiene una forma clásica y de 1:240 si padece una forma no clásica. También se recomienda el estudio genético en pacientes con resultados hormonales equívocos.

TRATAMIENTO.

1) Adultos:

Forma tardía o no clásica.

- Sólo indicado si hay clínica.
- Dexametasona (*Fortecortin*[®] comp. 1 mg): 0,25-0,5 mg/día o dosis equivalentes de otros glucocorticoides sintéticos.
- También es útil el tratamiento antiandrogénico (ACOs y antiandrógenos) como terapia única o en combinación con GCs.

HSC clásica.

- Indicado para evitar síntomas de insuficiencia suprarrenal, la clínica de hiperandrogenismo en la mujer y tratamiento de los tumores testiculares en el varón.
- Para evitar el sobretratamiento se prefiere el empleo de hidrocortisona como terapia glucocorticoidea aunque

también se podrían emplear glucocorticoides sintéticos. Necesarios aumentos de dosis en situaciones de estrés con esquemas similares a los empleados en los pacientes con insuficiencia suprarrenal de cualquier otra etiología. Durante el embarazo no emplear dexametasona (paso transplacentario) salvo en protocolos de tratamiento prenatal (*ver más adelante*).

- Los pacientes con déficit de mineralocorticoides deben ser tratados con fludrocortisona.
- También es útil el tratamiento antiandrogénico (ACOs) como terapia combinada para el control de la clínica de hiperandrogenismo en la mujer.
- Una vez instaurado se debe monitorizar el tratamiento anualmente mediante valoración clínica y determinaciones hormonales, aunque un objetivo del tratamiento no debe ser la normalización de los valores de 17-OHP puesto que ésta suele ser indicador de sobretratamiento.

2) Niños:

- El objetivo es evitar la clínica de insuficiencia suprarrenal y virilización, permitiendo un crecimiento y desarrollo normal. También se recomienda el tratamiento temporalmente de niños con HSC no clásica con pubertad precoz, velocidad de crecimiento acelerada o edad ósea avanzada. Se recomienda instaurar hábitos de vida saludable de forma precoz dada la mayor incidencia de sobrepeso-obesidad en estos niños.
- Glucocorticoides: De elección hidrocortisona (*Hidroaltisona*®) 10-15 mg/m²/día en tres dosis, para pacientes en crecimiento, o 15-25 mg/m²/día en 2-3 dosis en pacientes que han completado el crecimiento. Se debe comenzar con dosis mayores para posteriormente ir disminuyéndolas. No existe evidencia para la recomendación de mayores dosis en la mañana o tarde-noche. Una vez finalizado el período de crecimiento se puede sustituir la hidrocortisona por GCs sintéticos, aunque la primera sigue siendo una

opción. Necesarios aumentos de dosis en situaciones de estrés mayor (enfermedad febril, gastroenteritis con deshidratación, trauma mayor o cirugía con anestesia general) con esquemas similares a los empleados en los pacientes con insuficiencia suprarrenal de cualquier otra etiología. Situaciones de estrés psicológico o el ejercicio no requieren aumento de dosis.

- Fludrocortisona (*Astonin*[®] cp. 0,1 mg) 0,05-0,2 mg/día en la forma pierde sal, aunque todos los pacientes pueden presentar déficit subclínico en la secreción de mineralocorticoides por lo que aquellos con elevación de la actividad de renina plasmática pueden beneficiarse del tratamiento (disminución de dosis de GCs). Se debe acompañar de 2 g de cloruro sódico/día, repartidos en 3-4 tomas. Algunos pacientes con formas pierdesal recuperan la función mineralocorticoidea por lo que se debe evaluar la adecuación del tratamiento periódicamente mediante la determinación de la presión arterial, ARP y cociente aldosterona/ARP.
- Cirugía genital reconstructora en las niñas con virilización importante (Prader >3) generalmente recomendada a edades tempranas, especialmente en pacientes con confluencia vaginal baja. En las mujeres adolescentes con virilización se precisa realizar una re-exploración ginecológica bajo anestesia general.
- Los pacientes con una predicción de talla final $\leq 2,5$ D.S. son candidatos a tratamientos experimentales en el contexto de ensayos clínicos (agonistas GnRH, GH recombinante, inhibidores de la aromatasas).
- Todas las pacientes deben recibir un soporte psicológico continuado por personal experimentado en esta patología.

Diagnóstico y tratamiento prenatal.

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

PARÁMETROS DE VIGILANCIA	
CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ósea anual (después de los 2 años de edad y hasta cierre del cartílago epifisario), peso, talla* (velocidad de crecimiento*) y exploración física (estadio puberal, signos de virilización, presión arterial).
BIOQUÍMICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Na y K normales. ARP en límite superior de la normalidad. No aumentar los glucocorticoides hasta conseguir este objetivo, ajustando la dosis de mineralcorticoides antes en la forma pierde sal. • 17-OH-progesterona[†]. • Androstendiona[†]. • Testosterona[†].
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • No se debe realizar balance en períodos de estrés y/o enfermedades intercurrentes. • Trimestral hasta los 3-4 años, y posteriormente anual.

* Vigilancia estrecha durante los 2 primeros años de edad y pubertad.
[†] La normalización de la secreción esteroideogénica no puede ser el objetivo primario del tratamiento, especialmente de 17-OHP puesto que se suele asociar a sobredosificación glucocorticoidea.

- El tratamiento prenatal sólo está indicado en las gestantes con riesgo de tener un feto afecto de una forma clásica y siempre que los progenitores deseen mantener el embarazo en caso de confirmarse dicha alteración. La dexametasona administrada a la madre teóricamente disminuiría la afectación de genitales ambiguos en niñas, la necesidad de cirugía reconstructora y la afectación en el ámbito psico-emocional de la paciente. En caso de afectación de los dos progenitores y confirmado el embarazo, se debe comenzar el tratamiento antes de la 6^a semana de la gestación. Luego

se realiza una biopsia de vellosidad corial (8-12 semanas) o amniocentesis (12-14 semanas) y en caso de sexo femenino afecto de 2 mutaciones graves, se continuaría el tratamiento hasta el nacimiento. No obstante, las evidencias acerca de la eficacia-seguridad a largo plazo de este tratamiento son escasas y supone el tratamiento al menos temporal de 7 de cada 8 embarazos que no lo precisarían. Por todo ello, los consensos más recientes no recomiendan su empleo de forma generalizada salvo en centros de excelencia, con experiencia y dentro de protocolos institucionales.

DÉFICIT DE 11 α -HIDROXILASA.

- Las pacientes que padecen la enfermedad presentan en la primera infancia hipertensión arterial, hipopotasemia e hiperandrogenismo, y los niños cursan con pseudopubertad precoz. Sospecha clínica y tratamiento igual al déficit de 21 α -hidroxilasa (los glucocorticoides suelen controlar las cifras de presión arterial), pero no necesitan sal y pueden precisar hipotensores. La hipertensión es rara en las formas no clásicas.
- Niveles hormonales:
 - El diagnóstico se establece en función de las concentraciones de 11-desoxicortisol a los 30 ó 60 min. de la estimulación con 1-24 ACTH (250 μ g) considerándose como punto de corte aquel por encima de 3 veces el P95 de la población normal (>21 ng/mL en población de nuestro entorno).
 - ARP disminuida.
 - Un cociente molar D4/17-OHP >1-2 sugiere diagnóstico de déficit de 11 α -hidroxilasa.
 - Un cociente molar D4/17-OHP <0,5 sugiere diagnóstico de déficit de 21 α -hidroxilasa.

DÉFICIT CONVERSIÓN DE COLESTEROL-PREGNENOLONA (StAR).

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

DÉFICIT DE 3 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA.

- La forma clásica produce insuficiencia suprarrenal, pseudohermafroditismo masculino y virilización en la mujer, el síndrome pierde sal no es constante. La forma no clásica es igual al déficit de 21 α -hidroxilasa.
- Diagnóstico: Por medición de 17-hidroxipregnenolona (>18 ng/dl).
- Tratamiento: Igual que el déficit de 21 α -hidroxilasa.

DÉFICIT de la actividad 17 α -HIDROXILASA de la enzima P450c17.

Se asocia con un descenso de la síntesis de cortisol y hormonas gonadales. Junto con la presencia de hipertensión arterial, los varones presentan pseudohermafroditismo o fenotipo femenino y las mujeres amenorrea 1^a. Cursan con concentraciones disminuidas de 17-OHP, andrógenos suprarrenales, cortisol, aldosterona y ARP, y DOCA y costicosterona incrementadas. El diagnóstico hormonal se basa en la determinación de progesterona y pregnenolona. El tratamiento se fundamenta en la administración crónica de GCs.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Alpañés M et al. Management of postmenopausal virilization. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8):2584-8.
- Álvarez-Blasco F et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med 2006; 166:2081-6.
- Azziz R et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11):4237-45.
- Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Recommendations and Reports. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. June 18, 2010; 59 (RR-4). <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5904.pdf>.
- Escobar-Morreale HF et al. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(2): 527-33.
- Escobar-Morreale HF et al. Epidemiology, diagnosis and management of

hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18(2):146-70.

- Luque-Ramírez M et al. Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(1):3-9.
- Luque-Ramírez M et al. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2453-61.
- Luque-Ramírez M et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3):469-80.
- Martin KA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society practical guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1105-20.
- Randeve HS et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33(5):812-41.
- Salley KE et al. Position statement: glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4546-56.
- Speiser PW et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4133-60.
- The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3):462-77.
- Van der Kamp HJ et al. Cutoff levels of 17 α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):3904-7.
- Vermeulen A et al. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3666-72.
- Wild RA et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the Polycystic Ovary Syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5):2038-49.
- Yilmaz et al. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1):51-64.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Martínez-Bermejo E, Sanchón R

1. CONCEPTO.

- *Insuficiencia suprarrenal (IS) primaria o Enfermedad de Addison:* producción deficiente de glucocorticoides +/- mineralocorticoides por destrucción o disfunción de las glándulas suprarrenales. Prevalencia en los países occidentales entre 35 y 60 casos por millón de habitantes. La etiología actual más frecuente es la autoinmune, en el pasado lo fue la tuberculosis.
- *Insuficiencia suprarrenal secundaria:* producción deficiente de glucocorticoides por déficit de ACTH hipofisaria o CRH hipotalámico. Los mineralocorticoides no se ven afectados en este caso ya que éstos responden fundamentalmente a cambios en la presión arterial y flujo renal a través de la renina y a las concentraciones de sodio y potasio. La causa más frecuente es la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por la administración crónica de esteroides exógenos.

2. CLÍNICA.

IS PRIMARIA.

- Por el déficit de glucocorticoides pueden presentar: malestar general, decaimiento, astenia, debilidad generalizada, hipoglucemia, anorexia y pérdida de peso. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal o diarrea que puede alternar con estreñimiento, son frecuentes y se correlacionan con la severidad de la IS. La hiponatremia es frecuente y refleja la pérdida de sodio y depleción de volumen, así como un aumento de la secreción de vasopresina (ADH) provocada por el déficit de cortisol.
- Los síntomas debidos al déficit de aldosterona incluyen hipotensión, mareo postural y síncope. La hiperpotasemia asociada con acidosis hiperclorémica ocurre en el 60-65% de los pacientes.

ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA (ADDISON)	<ul style="list-style-type: none"> • Etiología autoinmune (70-90%) pudiendo asociarse dentro de un síndrome poliglandular autoinmune (PGA): <ul style="list-style-type: none"> - <i>PGA tipo 1</i>: Asocia adrenalitis autoinmune, candidiasis mucocutánea crónica y/o hipoparatiroidismo. - <i>PGA tipo 2 o s. Schmidt</i>: Asocia adrenalitis autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune (Hashimoto, Graves o hipotiroidismo idiopático autoinmune) y DM tipo 1. • Tuberculosis (7-20%). En aumento desde el VIH. • Otras (5%): infecciones fúngicas (histoplasmosis, blastomicosis), vascular (hemorragias o infartos), SIDA (CMV, MAI, TBC, toxoplasma, linfoma, sarcoma de Kaposi, fármacos), metástasis de carcinomas o linfomas, enfermedades infiltrantes (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis), radioterapia y suprarrenalectomía bilateral, etc.
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA (DEF ACTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de tratamiento prolongado con corticoides. • Cirugía hipofisaria o suprarrenal del Cushing. • Invasivas: tumor hipofisario o metástasis, craneofaringioma, tumores del SNC. • Infarto: necrosis postparto, apoplejía hipofisaria. • Infiltrantes: sarcoidosis, hemocromatosis e histiocitosis. • Iatrógenas: cirugía o radiación. • Inmunológicas: hipofisitis inmunitaria. • Infecciosas: micosis, tuberculosis, sífilis. • Deficiencia aislada de ACTH. • Silla turca vacía.

- La hiperpigmentación es exclusiva de la IS primaria ya que se debe al exceso de ACTH. Afecta principalmente a áreas expuestas, zonas de presión, líneas palmares, lecho ungueal, areolas mamarias, mucosas y cicatrices formadas después de la aparición de la IS.
- La disminución del vello axilar y púbico así como la pérdida de libido son frecuentes en las mujeres y se deben a un déficit de andrógenos adrenales. Estos cambios no suelen producirse en el varón, cuya producción androgénica depende fundamentalmente de los testículos.

IS SECUNDARIA Y TERCIARIA.

Características clínicas similares a las de la IS primaria, con excepciones:

- La hiperpigmentación no está presente porque no hay incremento de ACTH.
- No aparece hiperpotasemia, dada la conservación del eje renina-angiotensina.
- Los síntomas gastrointestinales son menos frecuentes, sugiriendo que las alteraciones electrolíticas pueden estar envueltas en su patogenia.
- La hipoglucemia es más frecuente.
- Puede haber manifestaciones clínicas de tumor hipofisario o hipotalámico como déficit hormonales, cefalea o alteraciones visuales.

CRISIS SUPRARRENAL AGUDA.

- La manifestación clínica predominante es el shock, aunque los pacientes tienen a menudo síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad, letargia, fiebre, confusión o coma.
- La hipoglucemia es rara como manifestación de IS primaria aguda; es más frecuente en la IS secundaria, causada por déficit aislado de ACTH.
- Los pacientes con IS de larga evolución que presentan crisis suprarrenal pueden estar hiperpigmentados (por aumento crónico de la secreción de ACTH en la IS primaria) y presentar pérdida de peso, alteraciones electrolíticas y otras manifestaciones de IS crónica.

3. DIAGNÓSTICO DE LA IS PRIMARIA.

- **Cortisol plasmático basal:** Es la prueba de elección como despistaje de IS. Se mide el cortisol plasmático basal entre las 8:00 y las 9:00 h en dos días diferentes. En sujetos normales, la concentración de cortisol es mayor por la mañana, con un rango de 10 a 20 $\mu\text{g/dL}$. Una concentración basal menor de 3 $\mu\text{g/dL}$ es diagnóstica de insuficiencia

suprarrenal, mientras que una concentración entre 3 y 10 $\mu\text{g/dL}$ sugiere el diagnóstico. Si es $>18 \mu\text{g/dL}$ se excluye la insuficiencia suprarrenal. Con valores intermedios es preciso realizar test de estimulación.

- El cortisol urinario basal y los 17-cetosteroides están disminuidos en pacientes con IS severa, pero pueden ser normales en pacientes con IS parcial, por lo que no deben ser empleados en el diagnóstico.
- Medición simultánea de **ACTH y cortisol basales**. En pacientes con tratamiento corticoideo, se debe realizar determinaciones tras haber suspendido la medicación (24 hrs después de hidrocortisona y más prolongada con otros esteroides). En la IS primaria nos encontramos con niveles de ACTH superiores a 100 pg/ml (22 pmol/l) incluso con niveles de cortisol plasmático normales.
- **Prueba de estimulación con 250 μg de ACTH sintética**, con medición de cortisol plasmático a los 0 y 30 minutos. Se debe realizar este test en todos aquellos pacientes en los que no hayamos podido concluir o excluir enfermedad con los niveles de cortisol basal. Se prefiere su realización a primera hora de la mañana. Una respuesta normal consiste en un aumento del cortisol sérico hasta un pico de 18 a 20 $\mu\text{g/dL}$ o más. Existe también una ausencia de elevación de aldosterona en la IS primaria. Sensibilidad del 97,5% y especificidad de 95%. El empleo de anticonceptivos puede alterar la respuesta de esta prueba.

4. DIAGNÓSTICO DE LA IS SECUNDARIA.

- Evaluación completa de la función hipofisaria.
- **Cortisol plasmático basal:** (igual interpretación que en la IS primaria) y **ACTH basal**. La concentración de ACTH estará en el límite inferior de la normalidad o será baja en la IS secundaria y terciaria. El valor normal a las 8 a.m. está entre 20 y 52 pg/mL .
- **Prueba de estimulación con 250 μg de ACTH:** No se debe realizar antes de cuatro semanas de una cirugía hipofisaria o

nueve meses de radioterapia hipofisaria, ya que la ausencia de la atrofia total de la pars retículo-fascicular suprarrenal por falta de estímulo por ACTH puede dar lugar a falsos negativos. En la IS secundaria el cortisol no responde pero la aldosterona muestra una respuesta normal (elevación de >5 ng/dl tras la ACTH), ya que la pars glomerular de la suprarrenal no está atrofiada. La sensibilidad de la prueba para el diagnóstico es del 57%.

- **Test de estimulación con dosis bajas de ACTH ($1 \mu\text{g}$ o $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$).** No está claro si es superior al de dosis altas en el diagnóstico de IS secundaria. Algunos estudios indican que puede detectar IS parcial en contraste con la dosis alta, que constituye un estímulo suprafisiológico de ACTH que puede producir una respuesta normal en una glándula enferma. Su sensibilidad estaría intermedia entre el test con dosis altas de ACTH y las pruebas de la Metopirona e hipoglucemia insulínica. Un punto de corte mayor o igual de $18 \mu\text{g}/\text{dl}$ es indicativo de una función adrenal normal.
- **Test de estimulación prolongada con ACTH** (administración de $250 \mu\text{g}/\text{día}$ en infusión continua o administración de $250 \mu\text{g}/8$ hr durante 48 hrs). Permite diferenciar IS primaria de secundaria, debido a que la glándula suprarrenal atrófica (IS secundaria) puede recuperar su capacidad secretora, mientras que las glándulas con IS primaria no pueden responder a estímulos adicionales. La concentración de cortisol debe alcanzar niveles mayores o iguales de $20 \mu\text{g}/\text{dl}$ a los 30-60 min posterior al inicio de la infusión y superiores a $25 \mu\text{g}/\text{dl}$ después de 6-8 horas. Durante la realización de la prueba y las 24 horas anteriores se debe administrar tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, preferiblemente dexametasona a dosis de $0,5 \text{ mg}/24$ horas, ya que no afecta a la respuesta adrenal al estímulo de ACTH, ni a la determinación de corticoides en sangre o en orina. Este test rara vez se emplea ya que requiere hospitalización y es más caro que la determinación basal de ACTH.
- **Hipoglucemia insulínica.** Es la prueba más fiable para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. Indicado cuando se sospecha déficit de ACTH o de ACTH y GH. Se inyecta

insulina en dosis de 0.1 a 0.15 U/kg para conseguir una glucemia de 35 mg/dL o menos. Se determina el cortisol a los 0-30-45-60 y 90 minutos. Un cortisol mayor de 20 µg/dl descarta el déficit.

- **Test de metopirona.** Puede ser útil cuando se sospecha déficit parcial de ACTH, particularmente tras cirugía hipofisaria. La metirapona bloquea la síntesis de cortisol estimulando la respuesta de ACTH. Se realiza administrando una dosis única nocturna de 30 mg/kg (máximo 3 g) de metirapona vía oral y determinando al día siguiente a las 8 a.m. 11-deoxicortisol y ACTH. Una respuesta normal es un aumento de ACTH por encima de 200 pg/mL o un aumento de 11-deoxicortisol por encima de 70 µg/L.
- **Estimulación con CRH.** La respuesta a CRH no existe o es mínima en pacientes con IS secundaria, mientras que es exagerada o prolongada en pacientes con IS terciaria. Dada su baja sensibilidad, no se recomienda su realización como test de estímulo para diagnóstico de IS.

5. TRATAMIENTO DE LA IS CRÓNICA.

TRATAMIENTO ESTEROIDEO CRÓNICO.

El tratamiento con glucocorticoides debe:

- Simular el ritmo de cortisol endógeno, con un nadir a la hora de acostarse y un pico a primera hora de la mañana, antes de levantarse.
- Tener poca variabilidad interindividual en su metabolismo, para poder predecir la dosis correcta.
- Ser fácil de ajustar en su dosificación.
- Tener pocos efectos adversos.

1. Tratamiento con glucocorticoides corticoides de vida media corta.

La terapia clásica de sustitución se realiza con **Hidrocortisona** oral (*Hidroaltesona*[®], comp. 20 mg), corticoide de vida media corta que produce una elevación marcada y transitoria de cortisol plasmático, seguida de bajas concentraciones hasta la siguiente dosis.

La dosis total diaria suele repartirse en 2 ó 3 tomas diarias desiguales para simular el ritmo circadiano del cortisol. El régimen de dos tomas típicamente consiste en administrar 2/3 de la dosis total en desayuno y 1/3 en merienda. Los regímenes de tres tomas emplean dosis descendentes en la mañana, a primera hora de la tarde y a última hora de la tarde. Existe gran variedad en las dosis sustitutivas, incluyendo 5 mg/m² repartidos en 3 tomas, 10 mg por la mañana y 5 mg por la tarde, 20 mg de dosis total diaria y de 15 a 25 mg repartidos en 2 ó 3 tomas. En general se aconseja la dosis menor de glucocorticoides que controle los síntomas.

2. Tratamiento con glucocorticoides de vida media larga.

Los corticoides de vida media larga como dexametasona (*Fortecortin*[®], comp. 1, 4 y 8 mg), o prednisona (*Dacortin*[®], comp. 2.5, 5 y 30 mg y Prednisona EFG, comp. 5, 10, 30 y 50 mg) proporcionan un mejor efecto fisiológico y evitan las oscilaciones en la concentración sanguínea que muestran los de vida media corta, aunque se desconoce si esto es clínicamente relevante. La dosis de sustitución habitual es de 0.5 mg (0.25 a 0.75 mg) y 5 mg (2.5 a 7.5 mg) para dexametasona y prednisona respectivamente, en toma única. Se pueden emplear en pacientes que no cumplen el tratamiento con múltiples tomas o en aquellos con clínica importante a última hora de la tarde o primera de la mañana que no mejoran con 3 tomas de hidrocortisona. Además producen un mejor control de la secreción de ACTH a primera hora de la mañana, mejorando la hiperpigmentación.

Una desventaja de estos fármacos incluye la variabilidad interindividual del metabolismo de la dexametasona y, como resultado, la dificultad para predecir la dosis correcta. Los pacientes obesos y aquellos que metabolizan los glucocorticoides de forma más rápida precisan dosis más altas, así como aquellos que toman fármacos que aceleran el metabolismo hepático de los esteroides (fenitoína, barbitúricos, rifampicina, mitotano).

Existe una hidrocortisona de liberación modificada (*Plenadren*[®] 5 mg) aprobada por la EMA para el tratamiento sustitutivo esteroideo en la insuficiencia adrenal del adulto. Dosis de

mantenimiento habitual 20-30 mg/día, administrados una vez al día por la mañana.

3. Monitorización de la dosis de glucocorticoides.

Es necesario emplear la dosis mínima de glucocorticoides que mejore los síntomas de hipocortisolismo, evitando la sobredosificación.

El ajuste del tratamiento se realiza a través de datos clínicos, ya que no se conocen rangos exactos de normalidad de corticoides en plasma u orina. La presencia de síntomas de hipocortisolismo indicaría la necesidad de aumentar la dosis; si tras hacer esto el paciente sigue presentando síntomas habría que buscar otras causas y volver a disminuir la dosis. La presencia de importante aumento de peso, plétora facial u otra clínica de síndrome de Cushing indica la necesidad de disminuir la dosis.

La medición de niveles de ACTH plasmático puede ser útil en la IS primaria, considerándose un buen control niveles dos o tres veces menores al rango alto de la normalidad (80 pg/ml). Del mismo modo, una ACTH normal-baja o suprimida (ACTH basal <20 pg/ml), indican dosificación excesiva.

La medición de cortisoluria no se aconseja para la monitorización de la dosis de glucocorticoides.

COMPARACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EMPLEADOS MÁS FRECUENTEMENTE

	Dosis equivalente (mg)	Potencia relativa	Actividad mineralcorticoide	Unión al receptor de glucocorticoides
Cortisol	20	1	SI	1
Cortisona	25	0.8	SI	-
Prednisona	5	4	NO	2
Prednisolona	5	4	NO	11
Triamcinolona	4	5	NO	2
Dexametasona	0.75	30-150	NO	6

SUPLEMENTOS DE MINERALOCORTICOIDES.

La mayoría de pacientes con IS requieren tratamiento mineralocorticoide para prevenir la pérdida de sodio, la depleción de volumen y la hiperpotasemia.

La fludrocortisona (*Astonin*[®], comp. 0,1 mg) se administra en dosis única diaria de 0.1 mg v.o. Una dosis más baja (0.05 mg) puede ser suficiente en pacientes que reciben tratamiento con hidrocortisona; sin embargo muchos pacientes tratados con prednisona o dexametasona requieren 0.2 mg/día. La dosis ha de ser aumentada en verano, cuando se produce más pérdida de sal a través del sudor.

El tratamiento con fludrocortisona no es necesario en pacientes con IS secundaria, por la conservación del eje renina-angiotensina.

Monitorización: para conocer si el tratamiento es adecuado hay que preguntar al paciente por síntomas de hipotensión ortostática y determinar la TA y frecuencia cardiaca en decúbito supino y bipedestación, así como la concentración de potasio en sangre y la ARP. La hipertensión arterial, los edemas y la hipopotasemia son signos de sobretreatmento. Lo recomendable es mantener la ARP en el límite superior de la normalidad (rango normal habitual en sedestación 1-4 ng/mL/h). Es útil determinar la ARP:

- Anualmente en todos los pacientes.
- En pacientes de reciente diagnóstico hasta conseguir una dosis estable.
- En pacientes con síntomas de déficit de mineralocorticoides como avidez por la sal y náuseas intermitentes sin otros hallazgos de interés en la exploración física.

En los pacientes asintomáticos con electrolitos normales y ARP elevada, no debería aumentarse la dosis de fludrocortisona para normalizar la ARP, porque esto puede llevar a hipopotasemia y edemas.

TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS.

No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con DHEA en todos los pacientes con IS, particularmente

en varones. En mujeres se podría sugerir en aquellas con empeoramiento de su estado de ánimo o bienestar a pesar de tratamiento gluco y mineralcorticoide. Se comienza típicamente con 25 ó 50 mg/día durante 3 a 6 meses, ajustando la dosis en función de la respuesta clínica (mejoría de la libido, sensación de bienestar y efectos secundarios androgénicos). Si no se encuentra beneficio a los 6 meses o si aparecen efectos secundarios, se suspende el tratamiento.

6. TRATAMIENTO DE LA CRISIS SUPRARRENAL.

Es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato, que nunca debe ser retrasado por realizar pruebas diagnósticas, aunque si es posible se debe extraer una muestra de sangre para cortisol, ACTH, ARP en un primer momento. El tratamiento incluye:

- De 1 a 3 litros de suero salino isotónico 0.9% o suero glucosado al 5% junto con el suero salino durante las primeras 12 horas, en función del grado de deshidratación (basándose en la valoración de la volemia y diuresis). Hay que evitar el empleo de suero salino hipotónico que puede empeorar la hiponatremia.
- Cubrir el déficit de cortisol con administración de hidrocortisona i.v (*Actocortina*®, amp. 100, 500 y 1000 mg) a dosis de 100 mg/6 h o en perfusión continua.
- En pacientes sin diagnóstico previo de IS quizás sería más recomendable emplear dexametasona (*Fortecortin*®, amp. 4 y 40 mg y Dexametasona EFG, amp. 4 mg) a dosis de 4 mg/12 h i.v., ya que no se refleja en la determinación de cortisol.
- Salvo complicación, la dosis de glucocorticoides se puede ir disminuyendo durante 1 a 3 días, pasando a una dosis de mantenimiento oral de forma gradual en 4-5 días.
- En la fase aguda, no se precisa el empleo de fludrocortisona, debido a que la reposición de sodio se realiza con la infusión de suero salino. Sin embargo, en pacientes con IS Primaria y niveles de K >6 mEq/L, es preferible el empleo

de hidrocortisona como glucocorticoide i.v. por su actividad mineralocorticoide. Iniciar fludrocortisona al retirar la infusión salina o cuando la dosis de hidrocortisona descienda por debajo de 100 mg/día.

- La causa precipitante de la crisis (p.ej. infección) deber ser buscada y tratada convenientemente.
- Una vez estable, el diagnóstico en pacientes sin IS conocida previamente se confirmará con un test de ACTH si no tenemos cortisol y ACTH previas que sean diagnósticas.

7. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES.

Enfermedad aguda.

Durante enfermedades menores (infección respiratoria p.ej.) el paciente puede aumentar la dosis habitual de glucocorticoides de 2 a 3 veces la dosis habitual durante 3 días (regla del 3x3). La dosis aumentada disminuirá la fiebre y ayudará a mejorar sin comprometer la respuesta inmune. Si la enfermedad empeora o el paciente no puede volver a la dosis previa al cuarto día debería consultar a su médico habitual.

En enfermedad moderada usar hidrocortisona 50 mg cada 12 hrs vía oral. Ajuste a dosis habitual tan pronto como se pueda. En enfermedad grave, se puede llegar a necesitar hidrocortisona 100 mg cada 8 hrs i.v. Bajar hasta dosis de mantenimiento disminuyendo a la mitad cada día cuando el curso clínico lo permita.

Los pacientes que presenten vómitos con intolerancia oral deberán recibir tratamiento esteroideo i.m o parenteral.

Cirugía.

Las recomendaciones actuales tienen en cuenta la severidad de la intervención y sugieren dosis más bajas que las tradicionales:

- Procedimientos bajo anestesia local o estudios radiológicos: no se necesita suplementación.
- Para procedimientos menores (p.ej. herniorrafia) se recomienda una dosis de 25 mg de hidrocortisona el día de la intervención con la dosis sustitutiva habitual a partir de

entonces.

- Para estrés quirúrgico moderado (p.ej. colecistectomía, prótesis articular) se recomienda administrar en dosis divididas de 50 a 75 mg de hidrocortisona i.v. el día de la intervención y el siguiente, volviendo a la dosis habitual el segundo día de postoperatorio.
- En procedimientos mayores (p.ej. bypass coronario) se recomienda una dosis diaria total equivalente a 100 ó 150 mg de hidrocortisona i.v en dosis divididas durante 2 ó 3 días, volviendo posteriormente a las dosis habituales.

Situaciones de emergencia.

Todo paciente debe llevar consigo jeringas precargadas con 4 mg de dexametasona o 100 mg de hidrocortisona para poder ser administradas de forma subcutánea o intramuscular si se encuentra ante una de las siguientes situaciones:

- Lesión con pérdida de cantidades importantes de sangre (más 250 cc).
- Fractura, shock neurológico.
- Náuseas y vómitos que no permiten retener la medicación oral.
- Síntomas de insuficiencia renal aguda.
- Si el paciente se encuentra inconsciente.

Embarazo.

Las dosis de glucocorticoides y fludrocortisona se mantienen durante el embarazo, aunque ocasionalmente se puede requerir un aumento de la dosis de glucocorticoides en el tercer trimestre.

Durante la dilatación se requiere una adecuada hidratación con SSF 0.9% y la administración de 25 mg de hidrocortisona i.v. cada 6 horas. En el momento del parto y si la dilatación es prolongada se deben administrar 100 mg i.v. de hidrocortisona cada 6 horas o como infusión continua. Después del parto, la dosis se disminuye rápidamente hasta alcanzar la de mantenimiento en tres días.

Ocasionalmente, si la embarazada tiene náuseas y vómitos

severos durante el primer trimestre, puede requerir dexametasona i.m. a dosis más altas (1 mg al día).

Bibliografía.

- The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1059.
- Mah PM et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(3):367.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003; 361(9372):1881.
- Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11):4855.
- Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8ª Ed. Mc Graw-Hill. 2007.
- Lavin N et al. Manual of Endocrinology and Metabolism. 3ª Ed. Marban. 2003
- F. Villa et al. Guía de Terapia farmacológica. 17ª Ed. Adis. 2012.
- Jameson JL et al. Harrison's Endocrinology. 1ª Ed. Mc Graw-Hill. 2006.
- Reed Larsen P et al. Williams Textbook of Endocrinology. 10ª Ed. Elsevier. 2002.

SÍNDROME DE CUSHING

Sanchón R, Martínez E

1. ETIOLOGÍA.

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE CUSHING

ACTH dependiente

- Adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing) (70%):
 - Microadenoma (80%).
 - Macroadenoma (20%).
- Secreción de ACTH ectópica (carcinoma pulmonar de célula pequeña, carcinoide bronquial o tímico, tumores pancreáticos, feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides, cáncer de mama, colon, esófago, colangiocarcinoma, carcinoide gástrico, renal, melanoma, mesotelioma, leucemia mieloblástica, ovario, próstata, glándulas salivales y testicular) (15-20%).
- Secreción de CRH ectópica.
- Administración exógena de ACTH.

ACTH independiente

- Adenoma suprarrenal (10%).
 - Carcinoma suprarrenal.
 - Enfermedad suprarrenal micronodular (enfermedad nodular pigmentada primaria) esporádica o asociada al complejo de Carney.
 - Hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular.
 - Hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular secundaria a receptores aberrantes.
 - Síndrome de McCune Albright (enfermedad suprarrenal nodular bilateral)
 - Administración exógena de glucocorticoides.
- S. Cushing (SC) yatrógeno o exógeno: se debe a la administración de esteroides de forma crónica y es la causa de SC más frecuente en la práctica clínica. Su diagnóstico se realiza con la demostración de la supresión del cortisol y ACTH del paciente que acude con clínica compatible e historia de tratamiento con esteroides. En algunos laboratorios se realiza la determinación de corticoides sintéticos.

- La enfermedad suprarrenal micronodular (enfermedad nodular pigmentada primaria) es una forma rara de SC, caracterizada histológicamente por suprarrenales de tamaño normal o disminuido con micronódulos corticales (2-3 mm) que pueden ser oscuros o negros. Aproximadamente la mitad de los casos son esporádicos. El resto se presenta formando parte del complejo de Carney, en asociación con otras anomalías como tumores mixomatosos en corazón, piel o mama, nevus azules o léntigos, y otras alteraciones endocrinológicas (precocidad sexual, tumores de células de Sertoli, Leydig o restos suprarrenales y acromegalia). El complejo de Carney se hereda de forma A.D. y el Síndrome de Cushing aparece en un 30% de los casos.
- El Síndrome de McCune-Albright se caracteriza por displasia fibrosa ósea, pigmentación café con leche y disfunción endocrinológica (pubertad precoz, enfermedad nodular suprarrenal bilateral).
- La hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral es una forma rara (<1%) de SC que produce glándulas suprarrenales enormes. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito algunas formas familiares. Algunos nódulos expresan un aumento de receptores que se encuentran normalmente en la suprarrenal o receptores ectópicos para ligandos circulantes, que pueden estimular la secreción de cortisol (*ver final del capítulo*).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL S. DE CUSHING.

- No existen signos patognomónicos del SC, siendo los más frecuentes poco específicos, como la obesidad, HTA y las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Se debe plantear la existencia de hipercortisolismo cuando estos síntomas aparecen o empeoran al mismo tiempo.
- Además puede haber hiperactividad del eje corticosuprarrenal sin SC, de manera que existe solapamiento entre causas fisiológicas y fisiopatológicas de hipercortisolismo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING		
Síntomas	Signos	Patologías superpuestas
<i>Características que mejor discriminan el síndrome de Cushing</i>		
	Fragilidad capilar. Plétora facial. Miopatía proximal (debilidad muscular). Estrías cutáneas rojizas >1 cm.	
<i>Características clínicas comunes, menos discriminatorias</i>		
Depresión. Astenia. Aumento de peso. Dorsalgia. Cambios en el apetito. Pérdida de concentración. Disminución de libido. Pérdida de memoria a corto plazo. Insomnio. Irritabilidad. Alteración menstrual.	Giba dorsal. Obesidad. Grasa supraclavicular. Piel fina. Edemas. Acné. Hirsutismo o alopecia androgénica. Cicatrización lenta.	HTA. Incidentaloma suprarrenal. Osteoporosis lumbar. DM tipo 2. Hipopotasemia. Litiasis renal. Infecciones inusuales.

3. DIAGNÓSTICO DEL S. DE CUSHING.

PACIENTES EN LOS QUE SE DEBERÍA DESCARTAR SÍNDROME DE CUSHING:

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

CONDICIONES ASOCIADAS CON HIPERCORTISOLISMO EN AUSENCIA DE SÍNDROME DE CUSHING (SC)
Con características clínicas propias del SC
- Embarazo (aumento de CBG).
- Depresión.
- Alcoholismo.
- Resistencia a glucocorticoides.
- Obesidad mórbida.
- DM mal controlada.
Poco probable que aparezcan características clínicas del SC
- Estrés físico (hospitalización, cirugía, dolor).
- Desnutrición, anorexia nerviosa.
- Ejercicio crónico intenso.
- Amenorrea hipotalámica.
- Aumento de CBG (aumento de cortisol en sangre pero no de CLU): hipertiroidismo, estrógenos (anticonceptivos orales), diabetes.

4) Niños con disminución del percentil de talla y aumento de peso.

DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO: se precisan dos pruebas diferentes positivas de las siguientes para establecer el diagnóstico de SC y proceder a establecer la causa:

- Cortisol libre urinario (al menos dos determinaciones).
- Cortisol nocturno en saliva (dos determinaciones).
- Supresión con 1mg nocturno de dexametasona (DXT) o test de Nuggent.
- Supresión prolongada (débil) con 2 mg de dexametasona (2 mg/día durante 48 horas) o test de Liddle débil.
- Se recomienda repetir la evaluación inicial en pacientes con resultados negativos y alta probabilidad pretest de SC (clínica sugerente e incidentaloma suprarrenal o sospecha

PRUEBAS INICIALES PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING		
Prueba	Interpretación	Observaciones
Cortisol Libre Urinario de 24 horas.	Normal <150 µg por RIA. <40-50 µg por HPLC.	<ul style="list-style-type: none"> – Independiente de cambios en CBG. – Aumenta si hay diuresis elevada. – Disminuye en insuficiencia renal. – Puede ser normal en SC cíclico o SC leve-moderado. – Exige al menos 2 determinaciones.
Cortisol salival nocturno (23:00-00:00 h).	Rango de normalidad según laboratorio (por ELISA o LC/MS-MS, <145 ng/mL o 4 nmol/L).	<ul style="list-style-type: none"> – Correlaciona con cortisol plasmático libre. – Realizable de forma ambulatoria. – No se afecta por la producción de saliva (volumen). – Falsos positivos (FP) en algunas poblaciones (obesidad, DM tipo 2...). – Tabaco o regaliz pueden producir FP.
Supresión nocturna (23:00 h) con 1 mg de dexametasona (DXT).	Cortisol plasmático normal a las 8:00 h <1.8 µg/dL.	<ul style="list-style-type: none"> – Realizable de forma ambulatoria. – Sensibilidad >95% y especificidad 80% con 1.8 µg/dL como punto de corte. – Especificidad >95% con 5 µg/dL como punto de corte. – Ver cuadro de “consideraciones sobre los tests de supresión con DXT”.
Supresión débil con 2 mg de DXT.	Cortisol a las 8:00-9:00 h del tercer día <1.8 µg/dl.	<ul style="list-style-type: none"> – Administración de 0.5mg cada 6 horas durante 48 horas, comenzando a las 9:00 h (ej. 9 h, 15 h, 21 h y 3 h durante 2 días) y determinación del cortisol plasmático a las 9:00h del tercer día (6 horas tras la última dosis de DXT). – Difícil realizar de forma ambulatoria. – Otro protocolo comienza a las 12:00 h del primer día (12 h, 18 h, 24 h y 6 h) y extrae la muestra para cortisol a las 8:00 h del tercer día (2 horas después de la última dosis de DXT). – Similar o menor precisión diagnóstica que los anteriores. – Ver cuadro de “consideraciones sobre los tests de supresión con DXT”.

de SC cíclico). En otros sujetos con resultados normales (en los que la probabilidad de SC sea baja) se recomienda reevaluación en 6 meses sólo si presentan progresión de síntomas o signos.

- Salvo en pacientes con sospecha de SC cíclico, dos tests diferentes negativos hacen innecesario continuar el estudio.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS TEST DE SUPRESIÓN CON DXT Y CLU DE 24 HORAS

La absorción y metabolismo variables de la dexametasona (DXT) pueden interferir en los resultados de los test de supresión. Se ha propuesto la determinación conjunta de cortisol y DXT para asegurar una concentración adecuada de la segunda (>0.22 µg/dL o >5.6 nmol/L).

Fármacos que aceleran el metabolismo de la DXT (falsos positivos)

Fenobarbital Pioglitazona

Fenitoína Etosuximida

Carbamazepina Rifampicina

Primidona Rifapentina

Fármacos que disminuyen el metabolismo de la DXT (falsos negativos)

Aprepitant (antiemético) Fluoxetina

Itraconazol Diltiazem

Ritonavir Cimetidina

Fármacos que aumentan la CBG (falsos positivos en sangre)

Estrógenos (anticonceptivos orales)

Mitotano

Fármacos que incrementan los resultados del CLU 24 h (falsos positivos en orina)

Carbamazepina

Fenofibrato (sólo en HPLC)

Algunos corticoides sintéticos (en inmunoensayos)

Sustancias que inhiben la 11-betaHSD tipo 2 (regaliz, carbenoxolona)

- En pacientes con resultados equívocos de los tests previos o aquellos con alta sospecha de SC pero pruebas negativas, se recomienda emplear:
 - Cortisol plasmático nocturno.
 - Test de Liddle débil + CRH.
- No se recomienda el empleo del test de estímulo con desmopresina salvo en investigación.

OTROS TESTS DIAGNÓSTICOS EN SC

Prueba	Interpretación	Observaciones
Cortisol plasmático nocturno (23:00-00:00 h).	Normal <1.8 µg/dl dormido. <7.5 µg/dL despierto.	<ul style="list-style-type: none"> – Diferenciación de SC vs pseudocushing. – Requiere ingreso hospitalario durante 48 horas o más (para evitar estrés inicial de la hospitalización). – Extraer la muestra de vía periférica para evitar estrés de venopunción. – Útil en posibles FP (p.ej. obesidad, tratamiento anticomicial) con tests de supresión previos o CLU levemente elevado (en estas poblaciones sólo está estandarizado el punto de corte en paciente dormido).
Supresión débil con 2 mg de DXT + estímulo con CRH.	Cortisol plasmático a los 15 minutos de la inyección de CRH >1.4 µg/dL es indicativo de SC.	<ul style="list-style-type: none"> – Diferenciación de SC vs pseudocushing. – Se realiza mediante la inyección de 1 µg/kg (o 100 µg) de CRH dos horas después de la última dosis de DXT del test de Liddle débil, y determinación de cortisol plasmático 15 minutos después de dicha inyección. – Falsos resultados en anorexia nerviosa y esclerosis múltiple. – Ver cuadro de “<i>consideraciones sobre los tests de supresión con DXT</i>”.

POBLACIONES ESPECIALES: tests iniciales recomendados según las características clínicas del paciente:

- Embarazo: CLU 24 horas.
- Epilepsia: CLU 24 horas o cortisol salival nocturno.
- SC cíclico: CLU 24 horas o cortisol salival nocturno.
- Insuficiencia renal: supresión con 1mg DXT nocturna.
- Incidentaloma suprarrenal: supresión con 1mg DXT nocturna.

DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO:

- Una vez realizado el diagnóstico de SC, es necesario determinar su causa. El primer paso es la determinación de ACTH para distinguir entre SC ACTH dependiente e independiente. Habitualmente se requiere más de una determinación para asegurar el diagnóstico.
- Cuando la concentración de ACTH es indeterminada (10 a 20 pg/mL), puede ser útil la respuesta tras estímulo con CRH (los pacientes con enfermedad hipofisaria suelen presentar elevación de ACTH por encima de 20 pg/mL).
- El valor de la ACTH no nos permite diferenciar entre las diferentes causas de SC ACTH dependiente. La mayor parte de las ocasiones (80-90%) la causa es hipofisaria (mayor aún en mujeres que en hombres).

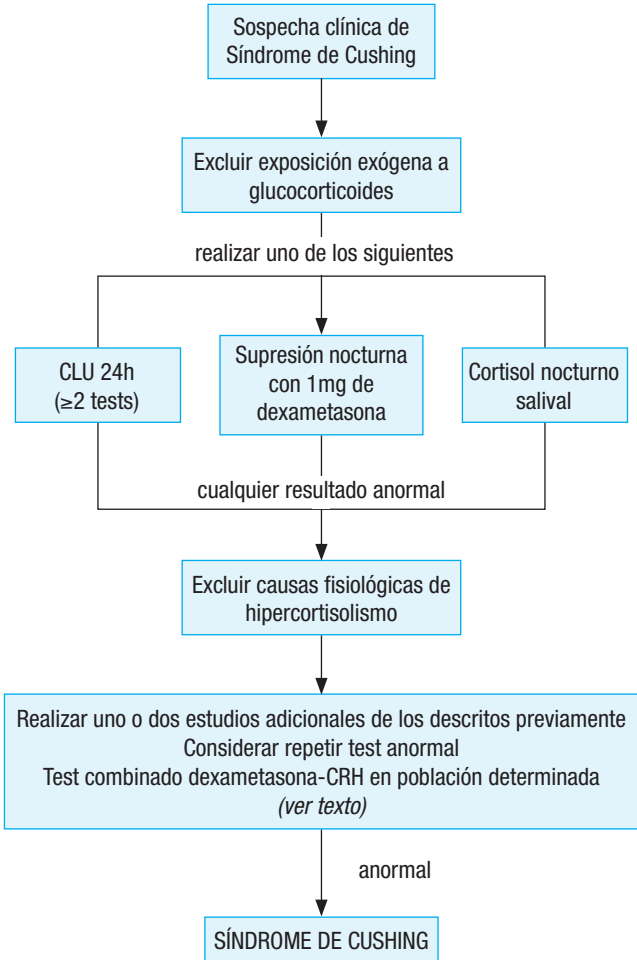
4. TRATAMIENTO DEL S. DE CUSHING.

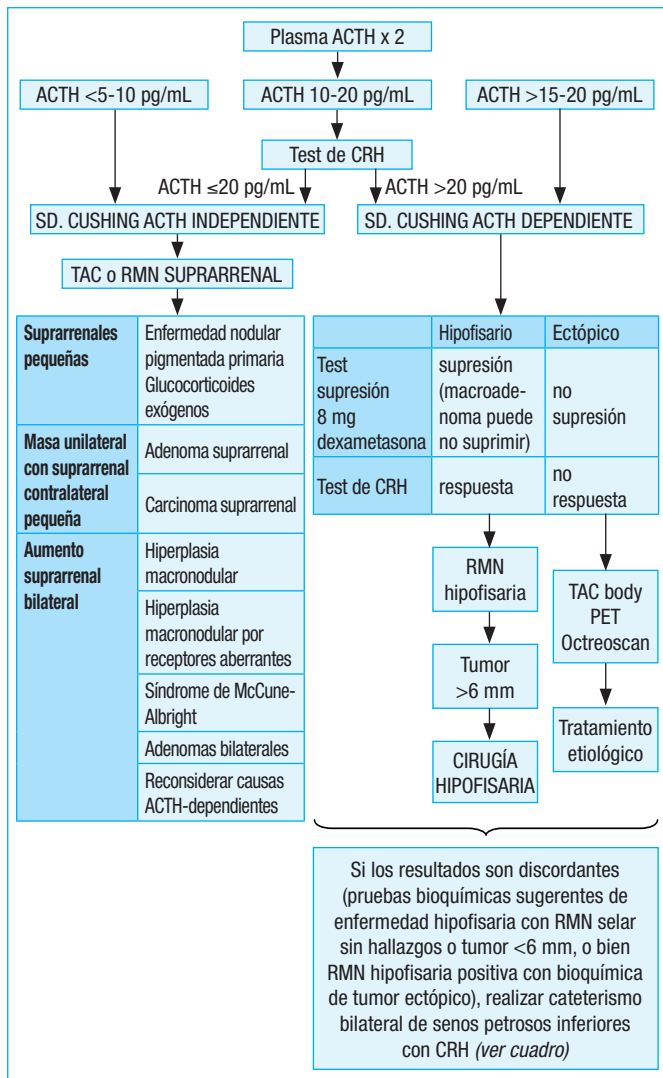
- El tratamiento de elección del SC en la mayor parte de los casos es la cirugía. Si el paciente no es operable, se pueden emplear otros tratamientos de segunda línea.
- El papel fundamental del tratamiento médico es el control del hipercortisolismo, bien preoperatorio, bien tras una cirugía fallida, hasta que otros tratamientos (como la radioterapia) sean eficaces.

CIRUGÍA.

- La cirugía transesfenoidal es el procedimiento de elección en enfermedad de Cushing. El objetivo es realizar una

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING





PRUEBAS ÚTILES EN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE SC ACTH DEPENDIENTE		
Prueba	Interpretación	Observaciones
Estímulo con CRH (1 µg/kg de peso o 100 µg I.V.).	Aumento de ACTH > 50% y/o aumento de cortisol >30% sobre el valor basal indican origen hipofisario.	<ul style="list-style-type: none"> – Extracción basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la inyección de ACTH. – 10-15% de falsos positivos y negativos. – Los tumores carcinoides pueden simular respuesta hipofisaria.
Supresión fuerte con 8 mg de DXT.	Cortisol a las 8:00 h <50% de valor basal indica origen hipofisario.	<ul style="list-style-type: none"> – Administración de 2 mg/6 h DXT durante 2 días o bien 8 mg en dosis única nocturna (23:00 h). – Ver cuadro de “<i>consideraciones sobre los tests de supresión con DXT</i>”.
Cateterismo bilateral de senos petrosos.	<ul style="list-style-type: none"> – Un gradiente petroso (con el seno que contenga mayor concentración de ACTH) / periférico basal >2 o post-estímulo >3 es diagnóstico de enfermedad hipofisaria. – Prueba controvertida para localización de microadenoma, aunque un gradiente interpetroso >1.4-1.6 suele indicar la localización de microadenoma. 	<ul style="list-style-type: none"> – Realizar en centro experimentado y en situación de actividad tumoral confirmada (cuidado en SC cíclico). – Se determina ACTH de forma simultánea en ambos senos y en una vía periférica en los tiempos -5, 0, 3, 5, 10 y 15 minutos tras la administración de CRH ovina o humana (1 µg/kg o 100 µg I.V. respectivamente). – Existe entre un 4% de FN debido generalmente a técnica incorrecta o drenaje anómalo. También pueden existir FP como el tumor del Clivus (tumor óseo secretor de ACTH). – Complicaciones: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares.

adenomectomía selectiva, preservando la mayor cantidad de glándula posible. Si no se puede identificar el tumor, se hará un hemihipofisectomía del lado de la hipófisis en el que se hubiera demostrado gradiente mediante el cateterismo de senos petrosos.

- La resección de la suprarrenal afecta es el procedimiento de elección en el SC ACTH independiente o en el ACTH dependiente cuando no se puede realizar una cirugía específica de este (suprarrenalectomía bilateral). La suprarrenalectomía bilateral tiene la ventaja de resolver rápidamente el hipercortisolismo sin riesgo de hipopituitarismo, frente a la radioterapia. Se ha empleado de elección en pacientes jóvenes con deseo genésico. Sus desventajas incluyen la morbilidad perioperatoria y la necesidad de tratamiento sustitutivo mineral y glucocorticoide posterior. Además, en pacientes con enfermedad hipofisaria existe el riesgo de presentar síndrome de Nelson (la radioterapia hipofisaria profiláctica parece reducir el riesgo desde un 50 a un 25%).
- En los tumores ectópicos secretores de ACTH, la cirugía es el tratamiento de elección. Si existe enfermedad metastásica significativa o no se puede localizar el origen de la ACTH, será de elección el tratamiento médico. Si el hipercortisolismo requiere una rápida corrección o no se controla con tratamiento médico, el tratamiento de elección es la suprarrenalectomía bilateral.

RADIOTERAPIA.

- El papel de la radioterapia hipofisaria en la enfermedad de Cushing es adyuvante a la cirugía cuando esta no ha sido curativa, aunque también puede ser una buena opción en pacientes no operables y en aquellos que se van a someter a suprarrenalectomía bilateral con alto riesgo de síndrome de Nelson posterior.
- La radioterapia convencional se administra en dosis de 4500 a 5000cGy en 25 dosis fraccionadas. El tiempo que transcurre hasta su efecto máximo recomienda emplear tratamiento médico hasta entonces. La remisión suele empezar 9 meses después de haber iniciado el tratamiento y puede tardar en completarse hasta 2 años tras el mismo.
- Cuando se emplea como tratamiento primario la remisión sólo se produce sólo en un 40-60% de los casos. Cuando

se emplea tras cirugía transesfenoidal, la tasa de curación alcanza el 83%.

- El hipopituitarismo es el efecto secundario más frecuente. Otros: neuropatía óptica (<1%), necrosis cortical cerebral (muy rara).

Radiocirugía estereotáctica:

- Existen varias técnicas que permiten realizarla (gamma knife, X-knife), la más empleada en enfermedad de Cushing es el gamma knife, tanto como terapia primaria, como adyuvante a cirugía, con una tasa de remisión de hasta el 83% como tratamiento primario y 63% en 12 meses tras cirugía hipofisaria. Habitualmente sólo se requiere una dosis de tratamiento. En general, sólo es aplicable en objetivos claros que estén lejos de la vía óptica. El efecto secundario más frecuente, como en la RT convencional, es el hipopituitarismo.

QUIMIOTERAPIA.

Está indicada para tumores grandes, infiltrantes que pueden llegar a metastatizar al SNC u otros órganos (0,1-0,2 % de incidencia de carcinomas).

TRATAMIENTO MÉDICO.

Agentes que inhiben la esteroidogénesis:

- *Ketoconazol* (Panfungol® comp. 200mg, Fungarest® comp. 200 mg): el tratamiento del SC se inicia a una dosis de 200 mg, dos veces al día. Se ha empleado con éxito en el tratamiento del SC de diferentes causas, incluyendo carcinoma suprarrenal, producción de ACTH ectópica y carcinoma hipofisario productor de ACTH. El efecto secundario más importante es la hepatotoxicidad, con elevación reversible de transaminasas en un 5-10% de pacientes (sin necesidad de suspender el fármaco salvo elevación 2-3 veces el límite superior de la normalidad). Otros efectos secundarios son rash cutáneo y malestar gastrointestinal (que puede enmascarar una insuficiencia suprarrenal causada por el fármaco). Además, es particularmente útil si existe

hirsutismo, por sus propiedades antiandrogénicas, aunque puede producir ginecomastia en el varón.

- Mitotano (Lysodren® comp. 500 mg): se emplea más frecuentemente en carcinoma suprarrenal (*ver tema correspondiente*). En la enfermedad de Cushing, el mitotano produce remisión hasta en el 83% de pacientes, aunque se ha empleado más frecuentemente a dosis bajas en combinación con radioterapia. También es útil en el control del hipercortisolismo por ACTH ectópica. Su empleo es limitado por sus efectos secundarios.
- Metirapona (Metopirone® caps. 250 mg, Novartis; aprobada por la FDA, no disponible en Europa): inhibe la 11 β -hidroxilasa, con la elevación consiguiente de 11-deoxicortisol (que puede servir para monitorizar el tratamiento). El descenso de cortisol es rápido. Para predecir la respuesta, se pueden administrar 750 mg determinando el cortisol cada hora durante 4 horas. Un descenso rápido y mantenido del cortisol a <7 μ g/dL (que se ve con frecuencia en tumores ectópicos y suprarrenales) sugiere que una dosis menor puede ser apropiada; por el contrario, una disminución hasta 10-12 μ g/dL (más frecuente en enfermedad de Cushing) indicaría la necesidad de una dosis más alta. El tratamiento de mantenimiento se inicia a una dosis de 0.75-1.5 g/día, divididos en 3-4 dosis (250 mg/6 h p.ej.), y los requerimientos habituales son de 2 g/día aproximadamente (hasta 6 g en carcinoma suprarrenal). Los efectos secundarios más importantes son hirsutismo, acné, malestar gastrointestinal y mareo. La hipopotasemia, HTA y edema por aumento de mineralcorticoides son infrecuentes, pero pueden obligar a la interrupción del tratamiento. Administrar suplementos de potasio y, si es necesario, espironolactona o amilorida.
- Aminoglutetimida (Orimeten®, no comercializado en España): se comienza con una dosis de 500 mg/día en 4 dosis divididas y se puede aumentar progresivamente (250-500 mg/día cada 3-4 días) hasta 2 g/día. Parece ser menos útil en el tratamiento de la enfermedad de Cushing que en las otras causas de SC. Los efectos secundarios más

frecuentes son rash, fiebre, mareo, letargia y visión borrosa.

- *Trilostano* (no disponible en Europa): es un inhibidor débil de la esteroidogénesis; incluso a la dosis máxima diaria de 980 mg, sólo una minoría de pacientes alcanzan la remisión. Los efectos secundarios incluyen molestias abdominales, diarrea y parestesias.
- En situaciones agudas sin posibilidad de emplear la vía oral, se puede emplear el *etomidato* (Hypnomidate[®], Etomidato-Lipuro[®], ambas en solución inyectable 2 mg/mL) intravenoso en dosis bajas hipnóticas (0.3 mg/kg/h).

Antagonistas del receptor glucocorticoide:

- La *mifepristona* (Mifegyne[®] comp 200 mg) es un potente antagonista competitivo del receptor glucocorticoide y de progesterona. Control rápido del hipercortisolismo aunque requiere monitorización estrecha por riesgo de hipopotasemia severa, HTA e insuficiencia suprarrenal (vigilancia clínica, ya que su uso suele ir asociado a un aumento de la secreción de cortisol por bloqueo de su receptor). En pacientes con enfermedad de Cushing produce un aumento de secreción de ACTH, lo que limitaría su uso. Inicio con 200 mg/día, aumentando cada 3-5 días según clínica y tolerancia hasta 400-800 mg/día.

Agentes que modulan la liberación de ACTH:

- *Agonistas dopaminérgicos*: la bromocriptina normaliza el cortisol sólo en un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad de Cushing, aunque se pueden requerir dosis muy altas (hasta 55 mg/día) que limiten el tratamiento por efectos secundarios (hipotensión postural y náuseas).
- *Análogos de somatostatina*: el octreótido parece inhibir la liberación de ACTH en el síndrome de Nelson pero rara vez en pacientes con enfermedad de Cushing. En tumores ectópicos está descrita una reducción prolongada (>3 meses) de la cortisolemia y la ACTH en el 70% de los casos publicados. La realización preoperatoria de un octreoscan podría predecir la respuesta al tratamiento. El octreótido

produce una respuesta temporal en SC GIP-dependiente, pero no es útil en otras causas de SC ACTH independiente.

- *Otros:* ciproheptadina (antagonista no selectivo serotoninérgico) ha demostrado inhibición en enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson (dosis altas -24 mg/día-), así como ritanserina y ketanserina (antagonistas selectivos serotoninérgicos del receptor tipo 2), aunque con porcentaje de respuesta y duración limitados. El ácido valproico inhibe la liberación de ACTH en pacientes tratados por epilepsia (alguna comunicación esporádica contrarrestada posteriormente en otros estudios publicados).

SÍNDROME DE NELSON.

Como consecuencia de un feed-back negativo, en pacientes sin irradiación hipofisaria, se puede producir un aumento de ACTH y de otros péptidos derivados del POMC, con un aumento secundario de hipófisis anterior, asociado a una progresiva hiperpigmentación, causada por un aumento en los niveles de ACTH. Esta situación se denomina Síndrome de Nelson, y aparece varios meses e incluso años (media de 3 años) después de una suprarrenalectomía bilateral. Para el tratamiento del síndrome de Nelson se puede utilizar: cirugía transesfenoidal, irradiación, cirugía esterotáctica con gamma knife o radio-cirugía con aceleración lineal de protones. La terapéutica farmacológica obtiene peores resultados: Valproato sódico (Depakine® comp. 200 ó 500 mg): dosis de 600 mg/d, responden algunos. Octreótido: disminuye niveles de ACTH y mejora las alteraciones visuales aunque no disminuye la masa tumoral.

5. S. DE CUSHING POR RECEPTORES CORTICOSUPRARRENALES ABERRANTES.

- Se han demostrado receptores corticosuprarrenales para varios tipos de moléculas (polipéptido inhibidor gástrico [GIP], vasopresina, catecolaminas, LH, serotonina y otras) capaces de inducir la síntesis de glucocorticoides con una intensidad suficiente para producir un SC en diferentes circunstancias.

- Estos casos suelen asociarse a hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular, cursan con ACTH suprimida (<5 pg/mL) y la mayor parte de ellos parecen esporádicos, aunque se han descrito algunas familias con presentación que sugiere herencia AD.

SC producido por polipéptido inhibidor gástrico (GIP).

- Es la forma más prevalente de SC por receptores aberrantes.
- Su característica principal es la elevación de la concentración plasmática de cortisol exclusivamente tras las comidas.
- Son pacientes con una clínica clásica de SC, con cortisolemias en ayunas repetidamente bajas en los que, sin embargo, se demuestra una elevación del cortisol en momentos puntuales del día (periodo postprandial).
- El diagnóstico de un SC secundario a GIP exige la demostración de hipercortisolemia posprandial (pero no tras glucosa intravenosa), la hipercortisolemia tras la administración intravenosa de GIP y la supresión de la respuesta a los estímulos citados con la administración previa de octreótida.

SC producido por vasopresina (ADH).

- El diagnóstico de un SC por ADH exige la demostración de un incremento de la concentración de cortisol tras administración de vasopresina y tras la infusión de una solución salina. Igualmente se puede demostrar su existencia mediante la supresión de esa respuesta con la administración de soluciones hipotónicas.

SC producido por catecolaminas.

- Se han descrito casos de SC secundarios a la elevación de la concentración plasmática de catecolaminas (que se produce con la bipedestación, la hipoglucemia y la prueba de esfuerzo).
- El diagnóstico de un SC producido por catecolaminas exige demostrar una respuesta del cortisol a hipoglucemia y a la infusión de isoproterenol, que se bloquea mediante el uso de betabloqueantes.

SC producido por LH.

- Se han descrito varios casos de SC en los que las manifestaciones clínicas sólo se produjeron durante las gestaciones de las pacientes afectadas, con hipercortisolemia no suprimible con dexametasona y resolución parcial o completa de la clínica y las alteraciones de laboratorio al final del embarazo.
- El diagnóstico de SC dependiente de LH incluye una respuesta positiva al estímulo con LH o hCG, junto con falta de respuesta al estímulo con FSH, y una inhibición del estímulo a largo plazo cuando se administra un agonista de la LHRH.

SC producido por serotonina (5-HT).

- La 5-HT actúa a través de una variedad de receptores. El receptor tipo 4 (5-HT₄R) está presente en la corteza suprarrenal normal. Los agonistas de 5-HT (metoclopramida, zacoprida, cisaprida) estimulan la producción de aldosterona en humanos y más débilmente, pero sólo in vitro, la producción de cortisol, efecto que no se produce in vivo en sujetos normales.
- El diagnóstico del SC producido por 5-HT se realiza evaluando la respuesta de la cortisolemia a la administración de un agonista serotoninérgico.

SC producido angiotensina II (AT-II).

- Se ha descrito en un paciente en el que se inhibió un gran aumento de cortisol y aldosterona durante la bipedestación, mediante la administración del ARA-II candesartan.

Otras respuestas anormales en SC.

- Aunque de forma menos constante que con los estímulos citados, existen casos de SC en los que se sospecha la participación de hormonas que habitualmente no incrementan la cortisolemia. Algunas de ellas son:
 - Glucocorticoides: se han descrito varios casos de SC en los que la administración de dexametasona provocaba

un incremento paradójico en la cortisolemia. En aquellos pacientes en los que fue posible realizar un estudio inmunohistoquímico de las células corticosuprarrenales, se demostró un incremento de la expresión de los receptores glucocorticoideos, comparados con células corticosuprarrenales normales.

- *Leptina*: el receptor de la leptina se expresa en la corteza suprarrenal normal. De forma habitual, esta hormona inhibe la secreción de cortisol. Se ha descrito un caso de SC en el que la administración de leptina incrementaba de forma paradójica la cortisolemia.
- *Insulina*: existen dos casos de SC en los que se demostró un incremento de la cortisolemia durante una hipoglucemia inducida con insulina, mientras que la ACTH permaneció indetectable durante toda la prueba. No está claro si es la propia insulina o algún otro factor no identificado inducido por la hipoglucemia la causa de la hipercortisolemia en estos casos.

Diagnóstico del SC por receptores aberrantes.

- La secuencia diagnóstica utilizada en el SC clásico no es útil en los casos de SC por receptores aberrantes. Aunque éstos son pacientes con la clínica habitual típica del SC, su elevación de la cortisolemia (al contrario de lo habitual en el SC clásico) no es permanente, sino intermitente.
- Dentro de la secuencia diagnóstica habitual del SC, un paciente con receptores aberrantes presentará una elevación (intermitente) de la cortisolemia, no suprimible con dexametasona, y con una concentración de ACTH indetectable o por debajo de los límites de la normalidad. Una TAC de abdomen mostrará, en la mayoría de los casos, una hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral. Éstas son las condiciones en las que es recomendable aplicar un protocolo para el diagnóstico de SC por receptores aberrantes (ver Outeiriño E et al. Síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(7):379-89).

Tratamiento del SC por receptores aberrantes.

- Habitualmente, la suprarrenalectomía (unilateral o bilateral) es el tratamiento de elección en los casos de SC no dependiente de la ACTH. Hay estudios clínicos que describen una curación del SC tras la extirpación de la glándula suprarrenal de mayor tamaño.
- En aquellos pacientes con receptores aberrantes para catecolaminas o LH/hCG se recomienda probar tratamiento médico. Para los demás, se recomienda suprarrenalectomía bilateral si existe SC severo o suprarrenalectomía unilateral en SC leve-moderado (CLU de 24 h menor a dos veces el límite superior de laboratorio). En pacientes con SC subclínico la decisión de tratar dependerá de las manifestaciones del exceso de cortisol (HTA, DM, osteoporosis, manifestaciones neuropsicológicas...).

TRATAMIENTO MÉDICO POSIBLE DEL SC POR RECEPTORES CORTICOSUPRARRENALES ABERRANTES	
GIP	Otreótida.
Vasopresina	Antagonistas de AVP.
Catecolaminas	Betabloqueantes (propranolol).
LH / hCG	Análogos de LHRH (leuprolide).
Serotonina	Antagonistas del receptor de serotonina 4.
TSH	Levotiroxina.
Angiotensina II	Antagonistas del receptor de angiotensina.

6. S. DE CUSHING POR ENFERMEDAD (MICRO) NODULAR PIGMENTADA PRIMARIA (PPNAD).

- Es causa de SC en <1% de los casos. Se debe a múltiples nódulos suprarrenales hiperpigmentados autónomos.
- Los pacientes son característicamente más jóvenes de lo habitual (<30 años y <15 años en un 50% de los casos).

- La osteoporosis es una característica clínica típica y se ha asociado a necrosis avascular de cadera.
- El hipercortisolismo puede ser leve o cíclico.
- Se ha observado una respuesta paradójica a los tests de Liddle débil y fuerte, con aumento del CLU (lo que puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad).
- En las pruebas de imagen (TAC) las suprarrenales pueden parecer normales. En TACAR se podrán ver múltiples nódulos de pequeño tamaño (<4 mm), marrones o negros, en el seno de un córtex atrófico. La gammagrafía con yodo-colesterol muestra habitualmente captación bilateral.
- Puede aparecer de forma esporádica o formando parte del **complejo de Carney** (AD, se han encontrado mutaciones en 4 genes responsables, PRKAR1A, PDE11A, PDE8B y MYH8) que incluye dos o más de las siguientes (o una de las siguientes y la demostración de mutación inactivante del gen PRKAR1A o familiar de primer grado afectado):
 - Hiperpigmentación cutánea (lentiginosis en labios, conjuntiva, mucosa oral y genital).
 - Tumores endocrinos (acromegalia, carcinoma de tiroides).
 - Mixomas en diferentes localizaciones (cutáneo o mucoso, cardíaco, mixomatosis mamaria).
 - PPNAD o respuesta paradójica positiva de CLU en orina tras la administración de DXT durante el test de Liddle.
 - Tumor de células de Sertoli.
 - Schwannoma melanocítico psamomatoso.
 - Nevus azul, múltiples nevos azules epitelioides.
 - Múltiples adenomas mamarios ductales.
 - Osteocondromixoma.
- El tratamiento de la PPNAD consiste en suprarrenalectomía bilateral. No debe realizarse exclusivamente unilateral a menos que exista una gran masa unilateral con la suprarrenal contralateral de tamaño normal. Se puede emplear tratamiento médico (ketoconazol, metirapona) en pacientes con SC severo para controlar el hipercortisolismo, previamente a la cirugía.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Overview of the treatment of Cushing's syndrome. UpToDate 2012-10-28.
- Lacroix A, Nieman LK, Martin KA. Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. UpToDate 2012-10-28.
- Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(2):71-84.
- The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2008, 93(5):1526-1540.
- Outeiriño E, Penín M, Cordido F. Síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(7):379-89.
- James W. Findling and Hershel Raff. Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. *J. Clinical Endocrinology*. 2006.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A consensus Statement. *J Clinical Endocrinology* 88 (12). 2003.
- Newell-Price J et al. The Diagnosis and Diferencial Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing States. *Endocrine Reviews* 19(5). 1998.
- Papanicolau DA et al. Nighttime Salivary Cortisol: A Useful Test for the diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clinical Endocrinology* 87(10). 2003.
- Salvador J. Controversias en el Diagnóstico del Síndrome de Cushing. Documento consenso de SEEN. 2006.
- Lavin N et al. *Endocrinología y Metabolismo*. 3ª edición. Marban. 2003.
- Gardner DG et al. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8ª Ed. Mc Graw-Hill. 2007.
- Reed Larsen P et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10ª Ed. Elsevier. 2002.
- Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001; 22:75-110.

HIPERALDOSTERONISMOS

Sanchón R, Martínez E

1. GENERALIDADES.

- El hiperaldosteronismo constituye un 5-15% de los pacientes hipertensos.
- El hiperaldosteronismo primario (HAP) se debe sospechar en pacientes con **hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica**, aunque la mayoría de los pacientes presentan normokalemia.

2. CLASIFICACIÓN.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (ALDO ↑, ARP ↓).

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

HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO (ALDO ↑, ARP ↑):

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

OTROS (ALDO ↓, ARP ↓).

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

3. DIAGNÓSTICO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

CRITERIOS DE SCREENING DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

- HTA moderada/severa (PAs ≥ 160 mmHg y/o PAd ≥ 100 mmHg).
- HTA resistente (PA $> 140/90$ mmHg a pesar de tratamiento con tres fármacos antihipertensivos).
- HTA e hipopotasemia (espontánea o inducida por diuréticos).
- HTA e incidentaloma suprarrenal.
- HTA en menores de 20 años.
- HTA y antecedentes familiares de HTA de inicio precoz o accidentes cerebrovasculares en menores de 40 años.
- Familiares de primer grado de pacientes con hiperaldosteronismo primario.

DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.

- El screening ha de realizarse mediante el cociente Aldosterona/ARP (actividad de renina plasmática) para lo cual hay que tener en cuenta una serie de consideraciones previas a dicha determinación:
 - *Hipopotasemia: Inicialmente han de suspenderse los diuréticos durante 3 semanas, replecionar de potasio (ver más abajo) y realizar una dieta normosódica antes de obtener una segunda determinación de potasio plasmático valorable.*
 - *Evaluación del eje renina-angiotensina-aldosterona: Suspender tratamiento antiHTA previo antes de la determinación del*

MEDICACIÓN CON MÍNIMO EFECTO SOBRE EL EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA		
Fármaco	Dosis	Consideraciones y efectos secundarios
Verapamilo (Manidon® HTA 240 mg).	240 mg/ 12-24 h.	Emplear en monoterapia o combinación con los descritos abajo*.
Doxazosina (Carduran Neo® 4 y 8 mg, Doxazosina EFG 2, 4 y 8 mg).	2-16 mg/día.	Vigilar hipotensión ortostática. Iniciar a dosis bajas y aumentar progresivamente.
Prazosin (Minipres® 1, 2 y 5 mg).	1-20 mg/día en 1-3 tomas.	Vigilar hipotensión ortostática. Iniciar a dosis bajas y aumentar progresivamente.
Terazosina (Deflox®, MagnuroI®, Mayul® y Terazosina EFG, todos con presentaciones en comp. de 2 y 5 mg).	1-20 mg/día.	Vigilar hipotensión ortostática. Iniciar a dosis bajas y aumentar progresivamente.
Hidralazina (Hydrapres® 25 y 50 mg).	12.5 mg/ 6-12 h hasta 50 mg/6 h.	Vasodilatador. Palpitaciones, cefalea y flushing. Comenzar primero con verapamil para reducir taquicardia refleja y aumentar dosis lentamente.

* El verapamilo aumenta el efecto hipotensor de prazosin y terazosina (emplear combinación con precaución).

cociente: diuréticos al menos 3 semanas antes, IECAs 2-4 semanas, espironolactona 6 semanas, betabloqueantes 1

semana; los antagonistas del calcio se pueden mantener hasta unas horas antes. Replecionar al paciente de sodio y potasio (dieta sin restricción de sal + suplemento de NaCl 1 g/d durante 4 días, y ClK 50 meq/d), antes de la evaluación.

- *Si se precisan antihipertensivos, emplear alfabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o hidralacina (salvo muy mal control tensional que impida el ajuste previo del tratamiento), ya que el resto pueden interferir en las determinaciones de Aldosterona o ARP.*
- *La insuficiencia renal puede producir falsos positivos (por disminución de ARP) y el embarazo o la hipertensión renovascular falsos negativos (por aumento de la ARP).*
- Las determinaciones de Aldosterona/ARP deben obtenerse por la mañana, al menos 2 horas después de que el paciente se haya levantado de la cama y tras 5-15 minutos de sedestación.
- **El cociente Aldosterona/ARP se considerará positivo cuando sea mayor de 30** (siempre y cuando la aldosterona sea mayor de 15 ng/dL), midiendo la aldosterona en ng/dL y la ARP en ng/ml/h. Si la aldosterona se mide en pmol/L, entonces el cociente se considera positivo cuando es mayor de 750.

TESTS DE CONFIRMACIÓN.

- Una vez obtenido un test de screening (cociente Aldo/ARP) positivo para HAP, ha de realizarse un test de confirmación diagnóstica (en las mismas condiciones en las que se determinaron la aldosterona y ARP inicialmente).
- **Infusión de suero salino fisiológico** 0.9%, 2 litros durante 4 horas (con el paciente en decúbito), preferiblemente iniciándola entre las 8:00 y las 9:30 h. Se obtienen ARP, aldosterona, cortisol y potasio antes y después de la infusión, monitorizando la presión arterial durante la prueba. La aldosterona plasmática >10 ng/dL es diagnóstica (personas sanas aldosterona plasmática <5 ng/dL; entre 5 y 10 ng/dL se habla de resultado indeterminado). No

se debe emplear este test en pacientes con HTA severa no controlada, insuficiencia renal, hipopotasemia severa, arritmias o insuficiencia cardiaca.

- **Test de supresión con cloruro sódico:** Se administra una dieta rica en sodio durante 3 días (6 g/d NaCl), recogiendo la orina de 24 horas en el 3^{er} día para determinar creatinuria (que verifique la correcta recogida de orina), natriuria, kaliuria y aldosteronuria. La natriuria será >200 mEq (lo que asegura la ingesta adecuada de sal previa), kaliuria >30 mEq y aldosterona $>12-14$ $\mu\text{g}/24$ h (o $33.3-38.8$ nmol/día) en pacientes con HAP. Poco probable si aldosterona <10 $\mu\text{g}/24$ h (27.7 nmol/día). Siempre administrar suplementos de potasio al realizar el test, por la posibilidad de hipopotasemia severa. No se debe emplear este test en pacientes con HTA severa no controlada, insuficiencia renal, hipopotasemia severa, arritmias o insuficiencia cardiaca. La aldosterona debe ser determinada por HPLC/espectrometría de masas en tandem.
- **Test de supresión con fludrocortisona:** Se realiza midiendo la aldosterona en sangre y orina de 24 horas tras la ingesta oral de 0.1 mg/6 h de fludrocortisona durante 4 días, administrando de forma concomitante suplementos de potasio (se recomienda además vigilar potasemia cada 6 horas) y sodio (para mantener una excreción urinaria diaria de sodio de al menos 3 mmol/kg peso). El 4^o día se determinan aldosterona y ARP a las 10:00 h (con el paciente sentado) y cortisol a las 7:00 y a las 10:00 h. Se considera positivo cuando la aldosterona el 4^o día es >6 ng/dL, con $\text{ARP} < 1$ ng/mL/h y cortisol a las 10:00 h menor que las 7:00 h (para evitar un posible factor de confusión por estímulo de ACTH). En algunos centros se suele hacer en régimen de ingreso para monitorizar al paciente.
- **Test de captopril:** Equivalente a la infusión de salino en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen. Se mide la aldosterona una o dos horas tras la ingesta oral de 25-50 mg de captopril (que ha de hacerse tras una hora sentado o en bipedestación). En sujetos sanos la aldosterona se

suprime más de un 30%. Esta prueba tiene una elevada tasa de falsos negativos o resultados equívocos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SUBTIPO DE HAP.

- Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda hacer **TAC abdominal** (suprarrenal) a todos los pacientes diagnosticados de HAP como prueba etiológica inicial. En la TAC podremos encontrar suprarrenales normales, macroadenoma o microadenoma uni o bilateral o engrosamiento bilateral. Sin embargo, a veces puede conducir a error. El adenoma se presenta habitualmente como un nódulo pequeño (<2 cm) e hipodenso, que puede pasar desapercibido. La hiperplasia puede aparecer como suprarrenales normales. Algunos microadenomas pueden representar en realidad áreas de hiperplasia y además los macroadenomas unilaterales no funcionantes son frecuentes, sobre todo en mayores de 40 años. Por todo esto, es de utilidad el cateterismo de venas suprarrenales.
- Se recomienda realizar **cateterismo de venas suprarrenales** a todos los pacientes candidatos a cirugía para diferenciar enfermedad unilateral de bilateral. Alta eficacia (95%) pero es invasivo (riesgo de trombosis venosa, hemorragia suprarrenal o insuficiencia suprarrenal). Se determina aldosterona y cortisol en vena cava inferior y ambas suprarrenales. Se puede administrar ACTH (para maximizar la secreción de aldosterona y por tanto el gradiente) antes de la realización del cateterismo o en perfusión continua durante el mismo. El gradiente de cortisol vena suprarrenal/cava inferior >5:1 confirma la correcta cateterización. Si existe lateralización (**cociente** aldosterona/cortisol entre cada suprarrenal >4:1) se identifica el lugar de la hiperfunción. Falsos positivos en estenosis de arterias renales (descartar antes).
- **Otras pruebas:**
 - *Test de ortostatismo*: útil en masa unilateral y cateterismo no concluyente (o no disponible). Se determinan aldosterona y ARP por la mañana, en decúbito, tras haber permanecido toda la noche en la cama y después de 2-4 horas de ortostatismo: el 90% de los pacientes con

adenoma disminuyen o no aumentan sus concentraciones de aldosterona tras el ortostatismo (el hiperaldosteronismo remediable con GC y algunos casos de hiperplasia uni o bilateral también se comportan así), mientras que en el hiperaldosteronismo idiopático (hiperplasia) aumenta la concentración de aldosterona. Hay que medir a la vez cortisol plasmático ya que un aumento del mismo indica descarga de ACTH, lo que invalida el test.

- **Gammagrafía:** con yodocolesterol marcado o ¹³¹yodometil-19-norcolesterol siempre tras supresión con dexametasona 0,5-1 mg/6 h desde 7 días antes hasta el final de la prueba y protegiendo el tiroides con yodo oral (3-10 gotas/día de lugol fuerte 5%, desde 2 días antes hasta 5-7 días después). Identifica hasta el 80% de los adenomas aunque escasa utilidad si <1.5 cm.
- **Estudio genético** para el diagnóstico de hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides: se recomienda si se diagnostica hiperaldosteronismo primario en <20 años y en aquellos con antecedentes familiares de HP o ictus a edad temprana.

4. TRATAMIENTO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

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

La respuesta de la TA al tratamiento farmacológico, edad, antecedentes familiares de HTA esencial, duración de la hipertensión y existencia de alteración en la función renal previa a la cirugía, son factores pronósticos de eficacia de la cirugía.

- **Hiperplasia bilateral:** El tratamiento farmacológico con espironolactona es de elección (dosis descritas). Si presentara efectos secundarios importantes, se administraría amiloride o triamtereno. Si no se controla la PA, asociar IECAs o antagonistas del calcio como nifedipino (*Adalat Oros*[®], 30-90 mg/d). Existen estudios que demuestran la eficacia de la eplerrenona (*Elecor*[®], *Inspra*[®] comp. 25 y 50 mg, dosis 50-100 mg/día), que actúa como un antagonista selectivo del receptor de la aldosterona, con una escasa afinidad por el receptor de andrógenos y progestágenos (menos ginecomastia y disfunción eréctil).
- **Aldosteronismo remediable con GC:** en niños hidrocortisona (*Hidroaltesona*[®]), 10-12 mg/m²/d; en adultos dexametasona (*Fortecortin*[®] comp. 1 mg), 2 mg/d. Si aparecen EA con el tratamiento crónico se pueden utilizar ahorradores de potasio. Consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA.

- Case Detection, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281, 2008.
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
- AACE Hypertension Guidelines, *Endocr Pract.* 2006; 12(No. 2).
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Tratado de Endocrinología. Décima Edición. Elsevier España, 2006.
- Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2618-2623.

FEOCROMOCITOMA

Martínez-Bermejo E, Sanchón R

1. GENERALIDADES.

- Los tumores secretores de catecolaminas que provienen de las células cromafines de la médula suprarrenal y ganglios simpáticos se denominan feocromocitomas y paragangliomas extrasuprarrenales respectivamente. La diferencia entre ambos es importante ya que implica posibilidad de neoplasias asociadas, riesgo de malignidad y estudio genético según los casos.
- Tumor raro, constituyendo el 0.2% de las causas de hipertensión arterial.
- Tumor del 10%: bilateral, maligno, extradrenal. El 95% son intraabdominales (85% intraadrenales). Los tumores únicos suelen ser del lado derecho. Los feocromocitomas extraadrenales se denominan paragangliomas (dentro de estos, los carotideos se llaman quemodectomas y los yugulares, glomus) y son secretores un 30-60% (los de la base del cráneo sólo un 3-5%).
- La mayoría secretan adrenalina (A) y noradrenalina (NA). Es típica la secreción exclusiva de NA en los extraadrenales, de A en las formas asociadas a MEN y de Dopamina en los malignos.
- La mayoría de los tumores productores de catecolaminas son esporádicos, aunque 15-20% de los casos aparecen como parte de síndromes genéticos. Estas formas familiares suelen presentarse a edades más tempranas y tratarse más frecuentemente de feocromocitomas bilaterales y paragangliomas. Su herencia suele ser AD.

2. CLÍNICA.

SÍNTOMAS CLÁSICOS.

La HTA paroxística o mantenida es el signo más frecuente de los pacientes con feocromocitoma, pero hasta un 5-15%

pueden tener PA normal (más frecuente en incidentalomas y pacientes en los que se realiza estudio por feocromocitoma familiar). La mitad tiene hipertensión arterial paroxística y en el resto suele existir HTA esencial.

La triada clínica clásica del feocromocitoma consiste en cefalea, sudoración y palpitaciones. Otros síntomas incluyen disnea, debilidad generalizada y clínica similar a una crisis de ansiedad (particularmente en los tumores productores de adrenalina).

OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS MENOS FRECUENTES.

Otros signos y síntomas incluyen palidez, hipotensión ortostática, visión borrosa, papiledema, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, estreñimiento, aumento de VSG, hiperglucemia, leucocitosis, trastornos psiquiátricos, disfunción cardiopulmonar no explicada, miocardiopatía dilatada y, raramente, eritrocitosis secundaria a aumento de producción de EPO. Puede haber hipercalcemia por metástasis óseas o producción de PTHrp. En los tumores de localización vesical: crisis con micción y hematuria en 50%.

Cuando el feocromocitoma se asocia con un MEN 2, los síntomas sólo están presentes en la mitad de los pacientes, y sólo un tercio tiene HTA. En el Von Hippel Lindau, el 35% de los pacientes no tiene síntomas, tienen PA normal y catecolaminas normales.

Existen dos presentaciones muy poco frecuentes de feocromocitoma:

- Hipotensión arterial episódica en pacientes con tumores que secretan solo adrenalina.
- Fluctuaciones rápidas y cíclicas (p.ej. cada 7 a 15 minutos) de hipertensión e hipotensión arterial, por mecanismos no conocidos. La reposición hídrica y el tratamiento alfabloqueante puede ayudar en estos casos.

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.

Aproximadamente el 95% de los tumores secretores de catecolaminas están en el abdomen, de los cuales el 85-90% son intraadrenales y el 5-10% son múltiples.

FORMAS FAMILIARES ASOCIADAS A FEOCROMOCITOMA			
Familiar aislada	Mutación gen vHL o gen que codifica las subunidades B y D de la SDH (succinato deshidrogenasa).		
MEN 2A y 2B	Mutación protooncogen RET.	Feocromocitoma en 50%.	2A (CMT≈100% e HPP 30%). 2B (CMT≈100% y neuromas en mucosas).
Von Hippel-Lindau tipo 2	Mutación gen vHL.	Feocromocitoma en 10-20% (frecuentemente bilateral). También paragangliomas en mediastino, abdominal y pélvico.	Angiomas retinianos, hemangioblastomas, carcinomas de células renales, tumores neuroendocrinos pancreáticos.
Paraganglioma familiar	Mutación gen SDH.	Paragangliomas en cabeza y cuello (5% hipersecreción de catecolaminas) y en tórax, abdomen y pelvis (50% hipersecreción).	
Neurofibromatosis tipo 1 (de Von Recklinghausen)	Mutación gen NF1.	Feocromocitoma en 0,1-0,5% (en el 20-50% de los hipertensos). Puede ser bilateral o existir paragangliomas periadrenales.	Gliomas ópticos, neurofibromas cutáneos, schwannomas en nervios craneales y vertebrales, anomalías esqueléticas, hamartomas hipotalámicos y en iris, leucemia mielóide crónica, manchas café con leche.

3. DIAGNÓSTICO.

CUÁNDO SOSPECHAR FEOCROMOCITOMA.

- Episodios bruscos de clínica hiperadrenérgica (palpitaciones sin relación con el esfuerzo, diaforesis, cefalea, temblor o palidez).
- HTA resistente.
- Síndrome familiar predisponente (MEN 2, NF1, VHL).
- Antecedentes familiares de feocromocitoma.
- Incidentaloma suprarrenal.
- HTA y Diabetes.
- Respuesta hipertensiva durante anestesia, cirugía, angiografía
- HTA de inicio en la juventud (menor de 20 años).
- Miocardiopatía dilatada idiopática.
- Antecedentes de tumor gástrico del estroma o condromas pulmonares (triada de Carney).

DETERMINACIONES ANALÍTICAS.

- **Catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24h.** Es el test más fiable según algunos estudios (sensibilidad 98%, especificidad 98%). La mayor parte del metabolismo de las catecolaminas es intratumoral, con formación de metanefrina y normetanefrina. Se considera positivo cuando las catecolaminas o metanefrinas presentan una elevación de dos veces por encima del límite superior de la normalidad. La muestra será acidificada y refrigerada tras su recolección. Incluir determinación de creatinina en orina para comprobar recogida correcta.
- **Metanefrinas libres fraccionadas en plasma.** Si las anteriores son negativas, pero la sospecha es alta, habría que determinar también metanefrinas libres fraccionadas en plasma. El valor predictivo negativo de este test es extremadamente alto y un valor normal excluye feocromocitoma excepto en pacientes con enfermedad preclínica y aquellos con neoplasias secretoras de dopamina exclusivamente. Tiene una sensibilidad de 96-100% y una especificidad del 85-89% que cae al 77% en pacientes

FALSOS POSITIVOS (FP) Y FALSOS NEGATIVOS (FN) EN LA DETERMINACIÓN DE CATECOLAMINAS/METANEFRINAS EN ORINA (POR HPLC)			
	Fármacos	Comida	Estado
Falsos positivos Catecolaminas	<ul style="list-style-type: none"> • Anfetaminas • Broncodilatadores • Cocaína • Anticongestivos • Isoproterenol • Labetalol • Nitroglicerina • Fenoxibenzamina • ADTs 	<ul style="list-style-type: none"> • Bananas • Cafeína 	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis lateral amiotrófica • Lesiones cerebrales • Carcinoide • Eclampsia • Ejercicio • Hipoglucemia • Intoxicación por plomo • IAM • Dolor • Psicosis • Porfiria aguda • Apnea del sueño
Falsos negativos Catecolaminas	<ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramina 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal
Falsos positivos metanefrinas	<ul style="list-style-type: none"> • IMAO 	-	-
Falsos negativos metanefrinas	<ul style="list-style-type: none"> • Contrastes 	-	-
Picos confusos en la cromatografía HPLC	<ul style="list-style-type: none"> • Metildopa • Paracetamol • Captopril • Cimetidina • Codeína • Buspirona • Levodopa • Labetalol • Metoclopramida 	<ul style="list-style-type: none"> • Café • Pimienta 	-

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

mayores de 60 años. Algunos autores recomiendan este test como primera aproximación diagnóstica en pacientes con

alta sospecha de feocromocitoma (*ver esquema*).

- **Catecolaminas en plasma.** Menor precisión diagnóstica.
- **Cromogranina A.** Está aumentada en el 80% de los pacientes con feocromocitoma, aunque no es específica y se puede observar en otros tumores neuroendocrinos. S: 86% E: 74%.
- **Neuropéptido Y.** Está aumentado en el 87% de los pacientes, pero no es tan preciso en el diagnóstico como las catecolaminas y metanefrinas en orina.

PRUEBAS DINÁMICAS.

- **Test de supresión con clonidina:** diseñado para distinguir entre feocromocitoma y falsos positivos de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en plasma. Se administran 0.3 mg de clonidina V.O. y se determinan catecolaminas o metanefrinas fraccionadas en plasma antes y 3 horas después de la administración. En pacientes con HTA esencial, la concentración de catecolaminas disminuye (noradrenalina más adrenalina <500 pg/mL o descenso $>50\%$ de noradrenalina), al igual que la de normetanefrina (hasta rango normal o descenso $>40\%$). Sin embargo, estas concentraciones permanecen aumentadas en pacientes con feocromocitoma. Empleando estos criterios, la precisión diagnóstica es del 92%. Los pacientes no deberían estar tomando diuréticos, betabloqueantes o antidepresivos tricíclicos, pero los alfa bloqueantes no interfieren con el test, que no debería ser realizado en pacientes hipovolémicos por el riesgo de hipotensión arterial severa.
- **Test de estímulo y supresión:** los antiguos test de fentolamina, glucagón, histamina, metoclopramida o tiramina no se emplean por lo avanzado de la metodología en la determinación de catecolaminas y metanefrinas.

TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LOCALIZACIÓN.

El 10% de los tumores son extrasuprarrenales, de los cuales las localizaciones más frecuentes corresponden a área paraaórtica abdominal superior o inferior (75%), vejiga (10%), tórax (10%) y cabeza, cuello y pelvis (5%).

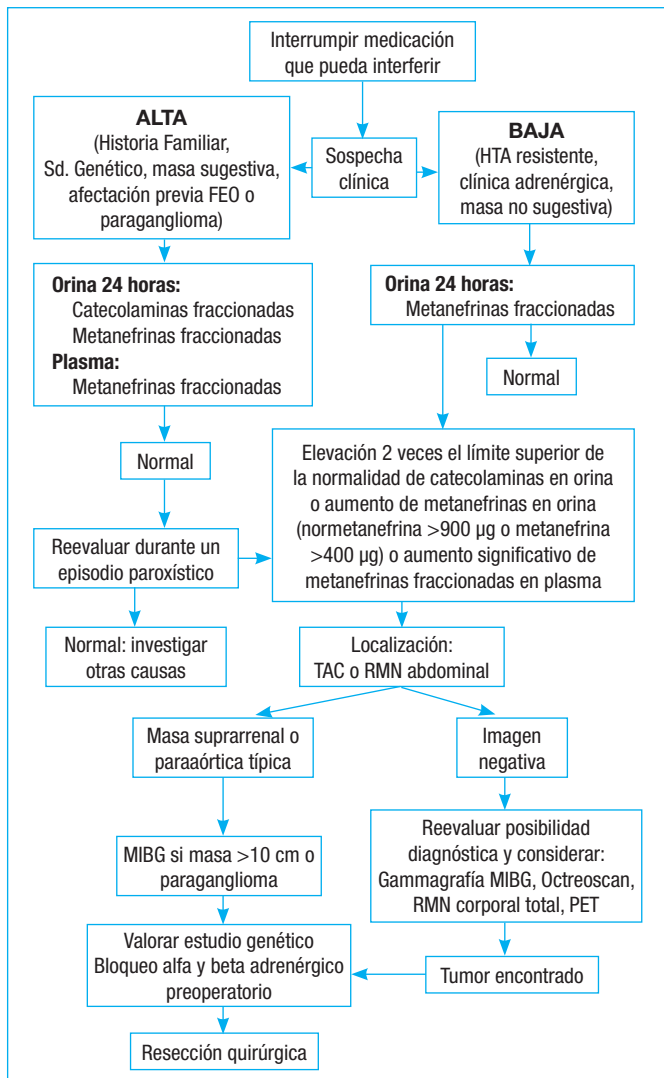
DIAGNÓSTICO HORMONAL DE FEOCROMOCITOMA		
Método	S y E	Punto corte
Catecolaminas orina 24 h.	S: 98%, E: 98%.	Adrenalina >20-24 ug/d. Noradrenalina >80-100 ug/d. Dopamina >480 ug/d.
Metanefrinas orina 24 h.	S: 98%, E:98% .	Metanefrinas >400 ug/d. Normetanefrina >900 ug/d.
Metanefrinas en plasma.	S 96-100%, E: 85-89%.	>2 ng/mL, dudoso 0'5-2 ng/mL.
Cromogranina A.	S: 86%, E: 74%.	Hasta 100 ng/mL.

- **TAC.** Una masa con densidad <10 UH raramente es feocromocitoma. S98-100% y E70%. Otros datos que orientan son masa heterogénea, hipervascularizada y existencia de un retraso en el lavado del contraste (<50% a los 10 min). Menos sensible en tumores pequeños, extraadrenales, hiperplasia medular, feocromocitomas familiares y recidiva en lecho quirúrgico.
- **RM abdominal con/sin gadolinio.** Señal hiperintensa en T2. S >95%, E 70%. De elección en niños y embarazadas. Útil en tumores vesicales, intra/yuxtacardiacos o yuxtavasculares y en invasión vascular así como en algunas MTX óseas. Se prefiere para diagnóstico de paragangliomas.
- **¹²³I-Metayodobencilguanidina (MIBG).** Realizar si el TAC o RMN abdominal son negativas en presencia de evidencia clínica y bioquímica de feocromocitoma. Especialmente útil en metástasis, masas extradrenales y recidivas. No es necesaria su realización en pacientes con evidencia de feocromocitoma en TAC o RMN, salvo sospecha de malignidad (tumores mayores de 10 cm) o diagnóstico de paraganglioma (riesgo aumentado de tumores múltiples y malignidad). S 83-100%

y E >95% (si se hace con ^{131}I , la sensibilidad baja al 77-90%). Bloquear la captación de yodo por el tiroides desde 7 días antes de administrar el isótopo (5 gotas de yoduro potásico, 3 veces/día) y durante 4 días después (5 gotas/día) si se usó I^{123} y 7 días después con I^{131} .

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

- **Gammagrafía con ^{111}In -pentetretotido (octreoscan).** El 70% de los feocromocitomas expresa receptores de somatostatina. Esta prueba tiene una sensibilidad del 25% para feocromocitoma y paragangliomas yuxtarenales (la baja sensibilidad es debido a la alta captación y excreción renal). Sin embargo, el octreoscan detecta el 87% de las metástasis y es una prueba sensible para diagnosticar paragangliomas de cabeza y cuello (quemodectomas).
- **PET con ^{18}F FDG.** Puede ser útil en la detección de metástasis, aunque es menos específico que la MIBG. No precisa protección tiroidea. La especificidad aumenta con el empleo de 6-fluorodopamina (en paraganglioma y feocromocitoma metastásico).
- **Ecografía.** En sujetos delgados visualiza el 85% de los feocromocitomas, aunque carece de especificidad



(indistinguible de adenoma, masa renal, hepática o pancreática). Puede ser la prueba inicial en embarazadas y niños, aunque la RMN es superior. Útil en seguimiento de paraganglioma cervical, pélvico y vesical (mediante eco transvaginal).

- **Cateterismo venoso.** Rara vez es necesario. Puede ayudar a diferenciar un feocromocitoma de un paraganglioma.

ESTUDIO GENÉTICO.

El estudio genético ha de considerarse en los siguientes casos:

- Paraganglioma.
- Feocromocitoma bilateral.
- Feocromocitoma unilateral con antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma.
- Feocromocitoma unilateral y edad menor de 45 años.
- Otros hallazgos clínicos que se asocian a síndromes genéticos.

Lo recomendable es realizar el estudio genético de forma secuencial en función de las características del paciente:

- Si el paciente tiene un paraganglioma abdominal secretor de catecolaminas se buscarán mutaciones en este orden: SDHB, SDHD, VHL. Si se encuentra una mutación en cualquier punto de la secuencia, no es necesario continuar el estudio.
- Si el paciente tiene feocromocitoma bilateral sin antecedentes de carcinoma medular de tiroides o bocio, la secuencia de estudio será: VHL, RET, SDHD, SDHB, TMEM127.
- Si un paciente joven (45 años o menos) presenta feocromocitoma unilateral aparentemente esporádico el orden será: VHL, RET, SDHB, SDHD, TMEM127.
- Si un paciente tiene un paraganglioma de la base del cráneo o en cuello, la secuencia del estudio será: SDHD, SDHC, SDHAF2, SDHB.

4. TRATAMIENTO.

CRISIS HIPERTENSIVAS.

- Fentolamina (*Regitine*®: amp. 10 mg). Bloqueante alfa no selectivo de corta duración. Dosis de 1-5 mg en bolo IV. Se

pueden repetir cada 2-4 horas. También en infusión continua a dosis de 2,5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

- Nitroprusiato (*Nitroprussiat Fides*[®]: amp. 50 mg). Vasodilatador apropiado para el manejo intraoperatorio por su rápido inicio de acción y su corta duración. Infusión de 0'1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- Nicardipino (*Vasonase*[®]: amp. 5 mg). se administra como perfusión de 5 mg/h (desde 2.5 mg/15 minutos hasta 15 mg/h).

TRATAMIENTO PREOPERATORIO.

El objetivo del tratamiento médico es controlar la HTA (incluyendo la prevención de crisis hipertensivas durante la cirugía) y la expansión de volumen.

- **Bloqueo alfa adrenérgico.** Se inicia 10-14 días antes de la intervención. Es necesaria una preparación más prolongada en pacientes con IAM reciente, miocardiopatía y vasculitis inducidas por catecolaminas. El objetivo de PA (medir 2 veces/día de forma ambulatoria) es $<120/80$ mmHg (sentado), con PA sistólica >90 mmHg (bipedestación). A partir del segundo o tercer día del bloqueo alfa adrenérgico, se recomienda comenzar una dieta rica en sodio (>5 g/día) para la expansión de volumen (contraindicado en insuficiencia cardiaca o renal).
 - Fenoxibenzamina (*Dibenyline*[®] caps. 10 mg): bloqueante no selectivo; comenzar con 10 mg cada 12 horas, aumentando 10-20 mg cada 2-3 días. La dosis final habitual es 20-100 mg/día y el paciente ha de estar advertido sobre los efectos secundarios (ortostatismo, congestión nasal, astenia).
 - Cuando está indicado un tratamiento más prolongado (p.ej. feocromocitoma metastásico) se prefieren otros alfa bloqueantes α -1 selectivos, con menos efectos secundarios, que probablemente no son tan recomendables como preparación prequirúrgica porque el bloqueo que se produce es incompleto. Prazosín (*Minipres*[®]: comp. 1, 2 y 5 mg) comenzando con 1 mg/8 h hasta máximo de 60 mg/d. Doxazosina (*Carduran Neo*[®]; comp. 4 y 8 mg y *Doxazosina EFG*).
- **Bloqueo beta adrenérgico.** Cuando se ha conseguido un bloqueo alfa adecuado, se inicia el bloqueo beta, lo que suele

ocurrir 2-3 días antes de la intervención. El objetivo de la FC es 60-80 lpm. El bloqueo beta nunca ha de realizarse primero porque el bloqueo de la vasodilatación β_2 adrenérgica asociado a la vasoconstricción alfa puede provocar mayor elevación de la presión arterial.

- Propranolol (*Sumial*[®] comp. 10 y 40 mg): 10 mg/6-8 h.
- Metoprolol (*Beloken*[®], *Lopresor*[®] comp. 100 mg) también es eficaz.

- **Antagonistas del calcio.** Un segundo régimen de tratamiento preoperatorio implica el empleo de antagonistas del calcio. El fármaco más utilizado es el nicardipino (*Dagan*[®], *Lincil*[®], *Flusemide*[®], *Lecibra*[®], *Nicardipino EFG*, comp. 20 mg), a dosis de 20-40 mg/8h. Se emplea vía oral prequirúrgicamente e intravenosa durante la intervención. También se podría emplear verapamil de liberación prolongada (*Manidon Retard*[®]) 120-240 mg/día. El papel principal de estos fármacos puede ser suplementar el tratamiento alfa y betabloqueante cuando el control de TA es inadecuado o reemplazarlos si se producen efectos secundarios intolerables.

- **Metirosina (alfa-metil-para-tirosina).** La Metirosina (*Demser*[®] comp. 250 mg) se emplea en el tratamiento de la hipertensión del feocromocitoma metastásico, añadido a medicación previa si hay mal control tensional antes de la cirugía o en pacientes en los que la manipulación o destrucción tumoral será importante (p.ej. ablación de metástasis con radiofrecuencia). Dosis de 250 mg/6 h inicialmente, hasta 4 g/día. Los efectos secundarios incluyen sedación, depresión, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria, urolitiasis, galactorrea y signos extrapiramidales. No inhibe la captación en la MIGB.

MANEJO DURANTE LA CIRUGÍA.

- Realizar una infusión intravenosa de 2000 ml de SS 0'9% las 12 horas previas para evitar hipotensiones severas tras la resección.
- Evitar fármacos liberadores de catecolaminas.

- Durante la cirugía, para el manejo de la HTA se pueden emplear nicardipino, nitroprusiato, nitroglicerina o fentolamina i.v.
- La lidocaína (50 a 100 mg i.v.) o el esmolol (50 a 200 mg/kg/min) se pueden emplear en el tratamiento de arritmias. Evitar labetalol, atropina y diazóxido.
- El procedimiento de elección es la laparoscopia en pacientes con feocromocitoma suprarrenal único menor de 8 cm sin signos de malignidad. La cirugía anterior abierta es el procedimiento de elección para los paragangliomas abdominales, aunque también puede intentarse la laparoscopia. El resto de paragangliomas requieren aproximaciones específicas.
- Inmediatamente antes de la resección se retira la medicación antihipertensiva y justo después ha de iniciarse perfusión de SG5% para evitar la hipoglucemia. El tratamiento preoperatorio con alfabloqueantes y sueroterapia reduce el riesgo de hipotensión posterior, aunque a veces es necesaria la administración de noradrenalina IV.
- Las complicaciones de la cirugía se han relacionado (de forma independiente) con la PA sistólica, la excreción de metanefrinas en orina y con las intervenciones de repetición. El evento adverso perioperatorio más frecuente es la HTA mantenida.
- La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia tumoral. Después de la resección del tumor, la secreción de catecolaminas cae hasta el rango normal en aproximadamente una semana.

5. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

- La resección del tumor no siempre conduce a una cura a largo plazo del mismo ni de la HTA, incluso en pacientes con tumores benignos.
- La recurrencia se ha descrito hasta en un 16% de pacientes (más probable en aquellos con feocromocitoma o paraganglioma familiar, tumores de la suprarrenal derecha y

extrasuprarrenales) siendo maligna en la mitad de los casos.

- El seguimiento a largo plazo es obligatorio incluso en los aparentemente curados.
- Catecolaminas/metanefrinas a los 15 días tras la cirugía (hasta entonces puede haber falsos positivos).
- Revisiones a los 1, 3, 6 y 12 meses, luego anual durante al menos 5 años, con catecolaminas/metanefrinas/creatinina en orina 24 h y cromogranina A.
- Control tensional periódico.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MUTACIÓN VHL, NF-1, SDHB/C Y RET				
	Von Hippel Lindau (VHL)	Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)	Paraganglioma familiar (SDH)	MEN 2 (RET)
Cada 12 meses.	Explor física (TA). Metanef plasma.	E.F. (TA) y neurológica. Buscar neurofibromas piel.	E.F. (TA). Metanef plasma.	E.F. (TA). Metanef plasma. Calcio y PTH. Calcitonina.
Anual.	Catecol/metanef orina 24 h. Examen retina. TAC/RMN abdom.	Catecol/metanef orina 24 h. Hemograma. Metanefrinas plasma Examen ocular.	Catecol/metanef orina 24 h. Eco cervical/abdom. RMN/TAC body.	Catec/metanef orina 24 h.
Cada 2 años.	RMN médula y cerebral.	-	-	-
Antes de cirugía mayor y embarazo: screening bioquímico completo de feocromocitoma. Si anormal, TAC/RMN abdominal y MIBG.				

6. SITUACIONES ESPECIALES.

INFANCIA.

- Los niños con HTA, la incidencia es del 0.8-1.7%. En comparación con los adultos, los niños con feocromocitoma tienen mayor incidencia de tumores bilaterales, extrasuprarrenales, múltiples y malignos (25%). Mayor proporción también (hasta 30%) de causas familiares.
- Las consideraciones de diagnóstico bioquímico y de imagen son iguales que en los adultos (salvo por la RMN como prueba de imagen de elección). Ajustar los valores de catecolaminas y metanefrinas para edad.
- Precisan tratamiento preoperatorio de mayor duración.

FEOCROMOCITOMA Y EMBARAZO.

- El feocromocitoma es una patología rara en el embarazo, con rasgos clínicos similares a los de la población general. Sin embargo, la posición supina puede provocar compresión del útero sobre el tumor, causando HTA supina paradójica con PA normal en sedestación o bipedestación. Si aparece proteinuria, puede ser difícil de diferenciar de la preeclampsia.
- El diagnóstico se basa en la determinación de catecolaminas/metanefrinas en orina de 24 horas. La RMN es la prueba de imagen de elección. Los tests de estimulación y la MIBG no están recomendados.
- El tratamiento óptimo en estos casos no está claro. Se recomienda el bloqueo alfa adrenérgico y posteriormente, si es necesario, el beta adrenérgico. El momento adecuado para la cirugía es controvertido; algunos autores recomiendan la intervención antes de la semana 24 y tratamiento médico si el embarazo está más avanzado. La fenoxibenzamina ha sido segura clásicamente, aunque cruza la placenta y puede producir depresión perinatal e hipotensión transitoria en algunos casos. En pacientes manejadas con tratamiento médico se puede realizar cesárea programada y extirpación del feocromocitoma a la vez. La cesárea es la forma de parto preferida.

MALIGNO.

- El tratamiento inicial es la resección del tumor para mejorar la clínica y la supervivencia (aunque no hay ensayos clínicos que respalden esto). Aunque la supervivencia a los 5 años es menor del 50%, muchos de estos pacientes tienen una supervivencia prolongada y mínima morbilidad. Las metástasis han de ser reseçadas si es posible.
- Las metástasis óseas dolorosas se pueden tratar con radioterapia externa o crioablación. La irradiación con ¹³¹I-MIBG se ha mostrado eficaz en algunos pacientes, así como la ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas y óseas.
- Si el tumor es agresivo, con afectación de la calidad de vida, se puede considerar el tratamiento quimioterápico. Existen pocos datos a este respecto aunque se suele emplear inicialmente una combinación de *ciclofosfamida*, *vincristina* y *dacarbacina* (CVD), habiéndose obtenido respuestas completas o parciales hasta en el 55% de pacientes en algunos estudios. La duración media de la respuesta es de 20 meses y la supervivencia media 3.3 años desde el inicio de la quimioterapia. Los efectos secundarios más frecuentes de esta combinación son mielosupresión, neuropatía periférica y toxicidad gastrointestinal. Riesgo de “tormenta adrenérgica” las primeras 48 h.
- Informes preliminares sobre el tratamiento de tres pacientes con paraganglioma metastásico y un paciente con von Hippel-Lindau con sunitinib (inhibidor de la tirosin kinasa) han señalado que esta puede ser una terapia prometedora (una respuesta casi completa y dos respuestas parciales), aunque este fármaco no está aprobado con esta indicación actualmente.
- En tumor irreseccable, para el control tensional crónico, se prefieren antagonistas del calcio o prazosín y doxazosina, pudiendo añadir IECAs o fenoxibenzamina en dosis bajas si es preciso.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15:356.
- Lenders JW et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test

is best? JAMA 2002, 287:1427.

- Kudva YC et al. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4533.
- Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. McGraw Hill, 2006.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007; 356:601.
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K et al. Clinical Review: Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92(4):1217-1225.
- DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Tratado de Endocrinología. Décima Edición. Elsevier España, 2006.
- F. Villa et al. Guía de Terapia farmacológica. 17ª Ed. Adis. 2012.

INCIDENTALOMA Y CARCINOMA

Sanchón R, Martínez E

1. INCIDENTALOMA SUPRARRENAL.

ETIOLOGÍA DE LOS INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES

- Corteza suprarrenal
 - *Adenoma adrenocortical*
 - *Hiperplasia suprarrenal**
 - *Carcinoma suprarrenal*
- Médula suprarrenal
 - *Feocromocitoma*
 - *Ganglioneuroma*
- Otras
 - *Adenomiolipoma*
 - *Hemangioma*
 - *Quistes*
 - *Linfoma primario*
 - *Metástasis** (*pulmón, riñón, colon, mama, esófago, páncreas, hígado y estómago*)
 - *Granulomas**
 - *Amiloidosis y otras enfermedades infiltrativas**
 - *Hiperplasia suprarrenal congénita**
 - *Hemorragia suprarrenal**
- Falsa imagen suprarrenal (masa renal, adenopatías retroperitoneales, masa hepática, bazo accesorio)

* Etiologías bilaterales.

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Se habla de “incidentaloma suprarrenal” cuando nos encontramos ante una masa suprarrenal descubierta casualmente en una prueba de imagen abdominal (ecografía, TAC o RM) realizada por algún motivo en un individuo asintomático desde el punto de vista de la función suprarrenal o sin síntomas suficientemente importantes como para haber consultado.

- Los incidentalomas se presentan con una frecuencia de un 0.2-7% (aumenta con la edad), sin embargo este porcentaje está aumentando al realizarse cada vez con más frecuencia estudios radiológicos.
- Su hallazgo plantea un problema diagnóstico-terapéutico, pues aunque la mayor parte de ellos corresponden a un adenoma adrenocortical no funcionante, es necesario descartar malignidad o hipersecreción hormonal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Historia clínica y exploración física.

- Valorar signos y síntomas de hiperfunción o malignidad.

Valorar funcionalidad de la masa.

- El **primer paso** es establecer si la masa es hormonalmente activa.
- Un 85% de las masas suprarrenales incidentales son no funcionantes, pero es obligado realizar un estudio exhaustivo de función suprarrenal, que incluya las siguientes determinaciones ya que algunos casos representan formas larvadas de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo primario:
 - *Descartar síndrome de Cushing: Realizar despistaje inicial con supresión con 1 mg de dexametasona nocturna (23:00 h) para cortisol (test de Nuggent) o determinación del cortisol libre urinario en 24 horas (de elección la supresión con 1mg). Existen adenomas que producen cortisol en cantidad insuficiente para condicionar síntomas de hipercortisolismo, pero sí pueden alterar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, dando un síndrome de Cushing subclínico o pre-Cushing. Puede existir también reducción en los niveles de DHEA-S e inhibición de la suprarrenal contralateral con clínica de insuficiencia suprarrenal tras la extirpación del adenoma. En algunas series se ha visto que en estos pacientes existen con más frecuencia secuelas del hipercortisolismo mantenido (HTA, diabetes mellitus, obesidad o insulín resistencia e hiperglucemia) que mejoran tras la extirpación del adenoma.*

Síntomas y signos sugerentes de hipersecreción hormonal o malignidad		
Enfermedad	Síntoma	Signo
Síndrome de Cushing	Aumento de peso, obesidad de predominio central, plétora facial, fragilidad capilar, piel fina, debilidad muscular, estrías rojo-vinosas, mala cicatrización de heridas, infecciones oportunistas, alteración cognitiva y del estado de ánimo (irritabilidad, depresión...), acné, hirsutismo.	HTA, osteoporosis, hiperglucemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, leucocitosis con linfopenia relativa.
Feocromocitoma	Crisis paroxísticas de palidez, temblor, sudoración, cefalea y dolor torácico, espontáneas o precipitadas por cambios posturales, ansiedad, medicación (metoclopramida, anestésicos) o aumento de presión intraabdominal.	HTA paroxística o mantenida, hipotensión ortostática, temblor, retinopatía, fiebre.
Hiperaldosteronismo Primario	Si existe hipopotasemia, nicturia, poliuria, calambres o palpitaciones.	HTA, posible hipopotasemia o hipernatremia.
Carcinoma suprarrenal	Por efecto de masa (dolor) o hipersecreción de cortisol (síndrome de Cushing), andrógenos (hirsutismo, acné, oligomenorrea), estrógenos (ginecomastia) o aldosterona (como en hiperaldosteronismo primario).	HTA, osteoporosis, hiperglucemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, leucocitosis con linfopenia relativa.
Metástasis	Antecedentes de cáncer extraadrenal.	Los específicos de la patología previa.

- Descartar hiperaldosteronismo: Sodio y potasio en plasma y en orina 24 horas. Sólo en el caso de hipertensión arterial o hipopotasemia con dieta normosódica, realizaríamos aldosterona y ARP basales (ver capítulo de hiperaldosteronismo).
- Descartar carcinoma suprarrenal: DHEA-S, androstendiona y 11desoxicortisol; aunque rara vez son asintomáticos. Únicamente en pacientes con clínica sugestiva.
- 17-OH-progesterona, como screening de déficit de 21 a-hidroxilasa (también puede haber producción aumentada en carcinoma suprarrenal).
- Descartar feocromocitoma: Catecolaminas totales y fraccionadas y metanefrinas en orina 24 horas.
- Test de estímulo con 250 µg de ACTH (Synacthen) para cortisol: para descartar insuficiencia suprarrenal si la masa es bilateral.

Diagnóstico etiológico.

- Las características radiológicas de la masa en la ecografía, TAC o RMN pueden orientar hacia un diagnóstico u otro.
- Ecografía:
 - La obesidad y el gas abdominal son obstáculo para la visualización de las suprarrenales. La eco es menos sensible para detectar masas suprarrenales que TAC o RMN, sobre todo si son menores de 3 cm y no permite distinguir con claridad benignidad de malignidad.
 - Puede ser válida en el seguimiento de masas benignas.
 - La ecografía endoscópica puede detectar lesiones de 1 cm de forma fiable.
- PET:
 - No recomendado en el diagnóstico del incidentaloma suprarrenal de entrada.
 - La mayoría de tumores malignos muestran hipercaptación en el FDG-PET por aumento del metabolismo de la glucosa.
 - Puede ser de utilidad en el seguimiento de pacientes con cáncer previo conocido y masas adrenales, en los que el TAC y la RMN sean equívocas.

Características radiológicas de los incidentalomas suprarrenales *				
Variable	Adenoma	Carcinoma	Feocromocitoma	Metástasis
Tamaño	Pequeño, normalmente ≤ 3 cm	Grande, >4 cm	Grande, >3 cm	Variable, con frecuencia <3 cm
Forma	Redondo u ovalado, bien delimitado, con márgenes lisos	Irregular, márgenes poco claros	Redondo u ovalado con márgenes claros	Oval o irregular, sin márgenes claros
Textura	Homogénea	Heterogénea, con densidad mixta	Heterogénea, con áreas quísticas	Heterogénea con densidad mixta
Lateralidad	Normalmente unilateral	Normalmente unilateral	Normalmente unilateral	Con frecuencia bilaterales
Atenuación (densidad) en TAC	≤ 10 UH	>10 UH (normalmente >25 UH)	>10 UH (normalmente >25 UH)	>10 UH (normalmente >25 UH)
Vascularización en TAC tras CIV	No altamente vascularizado	Normalmente vascular	Normalmente vascular	Normalmente vascular
Velocidad de lavado del contraste	$\geq 50\%$ a los 10 minutos	$<50\%$ a los 10 minutos	$<50\%$ a los 10 minutos	$<50\%$ a los 10 minutos
Apariencia en RMN β	Isointensa en relación con el hígado en T2	Hiperintensa en relación con el hígado en T2	Marcadamente hiperintensa en relación con el hígado en T2	Hiperintensa en relación con el hígado en T2
Necrosis, hemorragia o calcificaciones	Raras	Frecuentes	Frecuentes las hemorragias y áreas quísticas	Ocasionalmente hemorragias y áreas quísticas
Tasa de Crecimiento	Estable o crecimiento muy lento (<1 cm/año)	Rápido (>2 cm/año)	Normalmente lento (0.5 a 1 cm/año)	Variable

* La hemorragia suprarrenal y el mielolipoma son fácilmente diagnosticables por sus imágenes características. Los mielolipomas están compuestos de tejido mieloide, eritroide y adiposo, tienen baja atenuación en la TAC (entre -30 y -120 UH) y son hiperintensos en T1 (RMN). La hemorragia suprarrenal aguda tienen una atenuación elevada en TAC y es hiperintensa en T1 (RMN) por la metahemoglobina; en la hemorragia crónica, un borde oscuro se desarrolla en la periferia de la masa en T2 por la hemosiderina de los macrófagos. β La RMN se solicita cuando la imagen del TAC no es clara.

– *La ausencia de actividad en el PET con 11C-metomidato parece ser muy específica de tumores no corticosuprarrenales (feocromocitoma o metástasis p.ej.), pero no diferencia adenoma de carcinoma suprarrenal (actividad en ambos).*

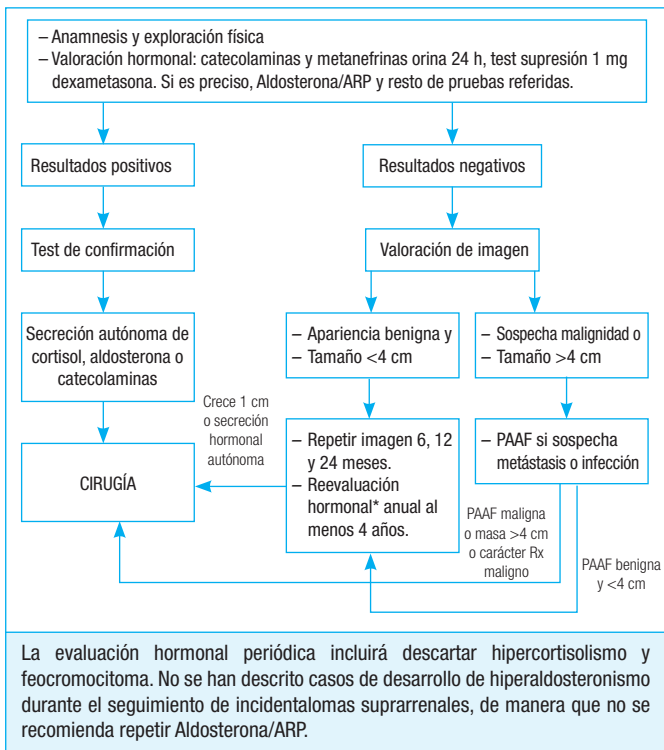
- **PAAF:** está reservada sólo para el diagnóstico de metástasis suprarrenales en pacientes con historia previa de enfermedad maligna a otros niveles, una vez realizado el estudio funcional. También es útil para el diagnóstico de los quistes suprarrenales, si bien es poco útil para diferenciar adenoma suprarrenal de carcinoma suprarrenal. Los riesgos del procedimiento incluyen hematoma, dolor abdominal, hematuria, pancreatitis, neumotórax, absceso y recurrencia tumoral a lo largo del sitio de punción.
- Siempre es obligado descartar la existencia de feocromocitoma mediante la determinación de catecolaminas antes de realizar un TAC con contraste o una PAAF, por riesgo de desencadenar crisis hipertensivas.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.

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

se aconseja seguimiento, ya que el riesgo de carcinoma suprarrenal es <2%.

- Los autores generalmente recomiendan repetir técnicas de imagen a los 6,12 y 24 meses (en caso de alta sospecha de malignidad se podría repetir a los 3 meses asumiendo que la mayor parte de las lesiones malignas crecerán en este tiempo) y reevaluar funcionalidad anualmente durante al menos 4 años (se presenta hiperfunción hasta en el 20% de los casos durante el seguimiento, menos probable si la lesión es <3 cm). Si la masa crece, debe remitirse al paciente a cirugía.



2. CARCINOMA SUPRARRENAL.

- El carcinoma suprarrenal (CS) es un tumor raro pero altamente letal.
- Los síntomas de presentación suelen ser dolor abdominal, masa abdominal palpable o datos de hiperfunción suprarrenal. Aproximadamente el 60% de los CS son secretores. Lo más frecuente es que segreguen glucocorticoides solamente (45%), glucocorticoides y andrógenos (25-30%), andrógenos solamente (<10%) y aldosterona (<1%).
- Ante una prueba de imagen con sospecha de carcinoma suprarrenal se recomienda realizar tests de screening para hipercortisolismo, hiperaldosteronismo, catecolaminas en orina de 24 horas o metanefrinas en plasma y otros esteroides suprarrenales (DHEA-S, androstendiona, 17(OH) progesterona, testosterona y 17 β -estradiol (suero).

ESTADIAJE del carcinoma suprarrenal (ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors):

- Estadio I: tumor confinado a la suprarrenal, sin invasión local ni metástasis, de tamaño ≤ 5 cm (T1N0M0). Supervivencia 5 años, 82%.
 - Estadio II: como estadio I pero >5 cm, sin factores de riesgo (T2N0M0). Supervivencia 61%.
 - Estadio III: tumor de cualquier tamaño con al menos uno de los siguientes: infiltración de tejidos adyacentes (T3), invasión de vena cava o vena renal (T4), ganglios linfáticos positivos (N1), pero sin metástasis a distancia. Supervivencia 50%.
 - Estadio IV: metástasis a distancia. Supervivencia 13%.
- En niños se identifican sólo 3 grupos pronóstico diferentes: tumores pequeños (200 g o menos) resecaos completamente, tumores grandes (más de 200 g) resecaos completamente y enfermedad residual o metastásica (peor pronóstico).

EL TRATAMIENTO.

- De primera elección es la cirugía por laparotomía, sin embargo rara vez es curativa. En enfermedad diseminada el “debulking” no aumenta la supervivencia pero mitiga síntomas de secreción hormonal y puede mejorar la sensibilidad a otros tratamientos.
- **Mitotano** (Lysodren® comp. 500 mg -medicación extranjera-) es el fármaco de elección en la quimioterapia adyuvante a la cirugía, pero el porcentaje de respuesta no supera el 30% (normalmente parcial y transitoria), aunque consigue el control hormonal en el 75% de los casos, y no hay estudios prospectivos que demuestren que prolongue la supervivencia, excepto en algunos casos en los que se comienza el tratamiento tras la cirugía en pacientes sin enfermedad residual.
 - *Como tratamiento primario está indicado en pacientes con CS histológicamente demostrado en los que la cirugía es incompleta, no realizable o contraindicada. Como adyuvante a cirugía, algunos estudios han sugerido que esta terapia puede retrasar o incluso prevenir la aparición de recurrencias en pacientes con una resección completa del tumor.*
 - *El tratamiento se iniciará inmediatamente tras la cirugía y se mantiene de manera indefinida en estadios avanzados (III y IV) no existiendo consenso en los localizados (I y II).*
 - *Es muy tóxico, tiene muchos y frecuentes (80%) efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales y neurológicos (náuseas, vómitos, anorexia, rash, diarrea, letargia, sedación, temblores, ataxia, ginecomastia, artralgias, leucopenia).*
 - *Iniciar a dosis bajas (500 mg, una vez al día) y aumentar progresivamente de manera lenta semanalmente hasta alcanzar niveles plasmáticos adecuados (14-20 µg/mL) que pueden requerir 3-6 g/día del fármaco (6 a 12 comp.). Importante monitorizar niveles (<14 µg/mL no eficacia y >20 µg/mL toxicidad).*
 - *Se puede precisar tratamiento concomitante con glucocorticoides desde su inicio (ya que produce*

insuficiencia suprarrenal) y en ocasiones mineralcorticoides (el mitotano aumenta el metabolismo de la dexametasona y de la fludrocortisona, pero no de hidrocortisona ni de prednisolona, por lo que en caso de utilizar las primeras debe utilizarse una dosis superior a la habitual).

- *El mitotano artefacta la producción de 17 hidroxicorticoesteroides y eleva la producción de la proteína transportadora de cortisol (CBG), por lo que los niveles plasmáticos de esta hormona pueden estar falsamente elevados. El mejor índice para valorar la producción de cortisol durante el tratamiento es la medición de cortisoluria de 24 horas.*
- *Otros efectos propios del fármaco son aumento de la fosfatasa alcalina y de la GGT, elevación de la concentración de colesterol total y LDLc, hipouricemia y aumento de las globulinas transportadoras de tiroxina (TBG) y esteroides sexuales (SHBG). Además se une competitivamente a la TBG, por lo que puede provocar una disminución de la concentración de tiroxina total, aunque sin alteración de la concentración de hormonas tiroideas libres.*
- **Tratamiento del hipercortisolismo:** cuando el mitotano no es capaz de controlar el hipercortisolismo en monoterapia o está contraindicado, se pueden utilizar otros fármacos (añadidos o como tratamiento único) para el control sintomático del exceso de cortisol como ketoconazol (hasta 400 mg/8 h), metirapona (hasta 6 g/día), aminoglutetimida, trilostano o etomidato. También se han descritos casos tratados con mifepristona. *Ver tratamiento del síndrome de cushing.*
- **Quimioterapia:** en carcinomas localmente avanzados y enfermedad metastásica no accesible al tratamiento quirúrgico, que progrese a pesar de tratamiento adecuado con mitotano. Se emplean cisplatino, etopósido, doxorubicina y estreptomicina, en diferente combinaciones.
- **Radioterapia:** clásicamente al carcinoma suprarrenal se le ha considerado radorresistente y la radioterapia (RT) quedaba relegada al tratamiento de metástasis óseas, cerebrales y recidivas locales. En los últimos años varios estudios con

series pequeñas han demostrado la radio sensibilidad de este tumor. Considerar RT del lecho en:

- *Tumores con resección incompleta.*
- *Tumores con resección completa:*
 - A) Sin metástasis a distancia, con infiltración local y/o afectación ganglionar (estadio III).
 - B) Sin metástasis a distancia, mayores de 5 cm sin invasión local ni afectación ganglionar (estadio II) pero con alto riesgo de recurrencia (>12 cm, alto índice mitótico, invasión capsular, sospecha de diseminación durante la cirugía).

SEGUIMIENTO.

- Se recomienda realizar un seguimiento hormonal cada 3 meses en los tumores funcionantes y, si el paciente recibe tratamiento con mitotano, determinar los niveles plasmáticos del fármaco periódicamente (cada 1-2 semanas inicialmente y cada 2 meses una vez alcanzados unos niveles terapéuticos estables).
- En la mayoría de pacientes el estudio de imagen es más sensible para detectar la recurrencia del tumor. Aunque la resección quirúrgica haya sido total, se debe realizar un seguimiento a largo plazo, valorando factores de riesgo, por la posibilidad de recidivas. Se recomiendan técnicas de imagen (TAC abdomen y tórax) cada 3 meses durante el primer año, cada 3-6 meses durante 5 años y posteriormente 1 vez al año de por vida.

3. BIBLIOGRAFÍA.

- Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab, September 2010, 95(9):4106-4113.
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
- Young WF Jr. The incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med 2007; 356:601-610.
- Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. Endocrine Reviews 2004, 25(2):309-340.
- Allolio B et al. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol

2004. 60,273-387.

- Dickstein G et al. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3100.
- Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990. 322:1195-1201.

PATOLOGÍA DEL TIROIDES. BOCIO

Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M

1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

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

2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Puede existir clínica de hiper o hipotiroidismo en casos determinados (*ver capítulos correspondientes*). En el caso del bocio simple, la función tiroidea es normal y la clínica depende del tamaño del bocio y de la compresión

CAUSAS DE BOCIO

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

de órganos adyacentes: disfagia, disnea, sensación de opresión cervical, y en casos excepcionales disfonía por afectación del nervio laríngeo recurrente.

- Los bocios de gran tamaño pueden cursar con el signo de Pemberton que consiste en la aparición de congestión facial, cianosis, disnea e incluso síncope al elevar los brazos por compresión de los vasos cervicales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- Solicitar niveles de TSH para valorar la función tiroidea.
- Determinación de anticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunes en fase de eutiroidismo.
- La ecografía cervical para valorar el tamaño y presencia de nódulos, y la radiografía simple de tórax (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen.
- El TAC y RMN pueden estar indicadas en caso de bocios endotorácicos con el objeto de evaluar la relación del bocio con estructuras vecinas.

- La gammagrafía tiroidea puede ayudarnos en la elección del abordaje terapéutico al objetivar la presencia de nódulos hipercaptantes.
- Los nódulos predominantes en un bocio multinodular sí deben investigarse ya que presentan una tasa de malignidad del 5%, es decir, similar a la del nódulo tiroideo solitario (*ver tema de nódulo y cáncer de tiroides*).

3. TRATAMIENTO DEL BOCIO SIMPLE.

SI NO EXISTE CLÍNICA COMPRESIVA:

- En la actualidad el tratamiento de elección en aquellos pacientes sin clínica compresiva es la observación clínica mediante palpación o ecografía tiroidea, recomendando evitar la ingesta de dosis farmacológicas de yodo.
- Administración de I-131, que en la mayoría de los pacientes consigue una reducción del tamaño tiroideo del 50%, y cuya efectividad puede ser mejorada con la administración previa de TSHrh. En estos pacientes se deben realizar determinaciones periódicas de hormonas tiroideas al existir un elevado riesgo de desarrollar hipotiroidismo ulteriormente.
- Dosis supresoras de levotiroxina, cuya utilidad debe ser valorada a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. Si tras ese periodo de tiempo no se ha producido disminución del tamaño tiroideo, la probabilidad de que se produzca en el futuro es escasa, y dado que dicho tratamiento provoca un aumento de riesgo de aparición de fibrilación auricular, así como consecuencias negativas sobre el hueso, el tratamiento no debería mantenerse.
- Sal yodada en cantidades apropiadas en casos de déficit de yodo. Evitar el exceso de yodo en bocios grandes o con nódulos de más de 2-3 cms porque puede desencadenarse un fenómeno de Jod-Basedow.

EN CASO DE CLÍNICA COMPRESIVA:

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

EN CASO DE BOCIO MULTINODULAR:

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

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Bahn RS, Castro RM. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1202-1012.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of non-toxic multinodular goiter: a North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 87(1):112-7.
- Hermus AJ, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med.* 1998; 338(20):1438-47.
- Hegedus L, Bonnema SJ. Approach to management of the patient with primary and secondary intrathoracic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:5155-5162.
- Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Hegedus L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2006; 166(14):1476-82.
- Velasco Morales A, Luque-Ramírez M, Domínguez L, Sánchez de Paco G, Reina Durán T, Gómez-Pan A. Fibrosis quística, bocio e hipertiroidismo. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(2):125-8.
- Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3):998-1005.
- WHO, UNICEF & ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO 1994 (Second Edition).

HIPOTIROIDISMO

Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M

1. ETIOLOGÍA.

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

ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO

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

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

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

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

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

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

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

ANALÍTICA Y DETERMINACIONES HORMONALES.

- No existe un consenso unánime para realizar despistaje en población general (ATA en personas >35 años cada 5 años). Se recomienda despistaje de hipotiroidismo primario mediante la determinación de TSH en pacientes con enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, anemia perniciosa, antecedentes familiares de primer grado con enfermedad autoinmune de tiroides, antecedente personal de radioterapia cervical, administración de radioyodo o cirugía tiroidea, exploración física tiroidea anormal, enfermedad psiquiátrica asociada, o ingesta de fármacos como amiodarona o litio.
- Analítica de rutina: aumento del colesterol sérico (más frecuente en el primario), de CPK, LDH y GOT.
- Anemia perniciosa hasta en un 12% de los casos (asociado a autoinmunidad).
- ECG: bradicardia, disminución de amplitud de los complejos QRS e inversión de la onda T.
- Determinación de TSH: que aumenta en el hipotiroidismo primario y está normal o baja en el hipotiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar T4L para confirmar el diagnóstico en caso de que la TSH sea normal. En algunos casos puede ser preciso el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea. En este último cuadro existe siempre una disminución de la T3L y aumento de la rT3 que puede acompañarse de disminución de TSH, incluso de T4L. Descartar también la administración de fármacos que inhiben la secreción de TSH (dopamina, dobutamina, agonistas dopaminérgicos, glucocorticoides, análogos somatostatina y opiáceos).
- En aquellos casos en los que existan dudas sobre la presencia de hipotiroidismo y ya se haya iniciado la administración de hormonas tiroideas, suspender la misma y realizar las determinaciones analíticas a las 6 semanas.
- Anticuerpos antitiroideos: La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) y Acs anti-TG (tiroglobulina)

pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Estos son positivos en las tiroiditis autoinmunes en el 90-100% de los casos.

- Importante descartar la asociación a otras patologías autoinmunes (DM tipo 1, adrenalitis autoinmune, vitíligo, anemia perniciosa, celíaca, etc.).

4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.

- En la mayoría de los pacientes el tratamiento va a ser crónico, salvo en el caso de hipotiroidismos transitorios, como la tiroiditis subaguda o indolora, o el hipotiroidismo por fármacos o bociógenos.
- Descartar antes del tratamiento insuficiencia suprarrenal concomitante en casos de hipotiroidismo central o causa autoinmune con clínica sugestiva o presencia de otras enfermedades autoinmunes, ya que si ésta existe y se comienza el tratamiento con hormona tiroidea antes de la sustitución con glucocorticoides, se puede desencadenar una crisis suprarrenal.
- En la actualidad se acepta que el tratamiento sustitutivo se realiza con T4 por vía oral (levotiroxina), administrando la medicación 30 min antes del desayuno. Se recomienda empezar con la dosis plena (*ver tabla*) (*Eutirox® comp. 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg; Levothroid® comp. 50 y 100 µg; Dexnon® comp. 100 µg*) en gente sana y joven y ajustar la dosis a las 6 semanas con el objetivo de mantener los niveles de TSH dentro del rango de la normalidad (0,45 a 4,5 µU/mL) en el hipotiroidismo primario y la T4L en el central. En pacientes mayores de 50-60 años sin cardiopatía isquémica, iniciar con dosis de 50 µg/d, y en ancianos o con cardiopatía se recomienda empezar por 12,5-25 µg/d, con incrementos progresivos con igual dosificación cada 4 semanas hasta alcanzar niveles de 75 µg/día. Mantener esta dosis durante 6 semanas y modificar en función de los niveles de TSH. A partir de la 7^a-8^a década de la vida los requerimientos de hormona tiroidea descienden en un 20-

30% por descenso del metabolismo de las mismas y de la masa corporal.

- Evitar la toma de levotiroxina con fármacos o sustancias que alteran su absorción o metabolismo como colestiramina, colestipol, colesevelam, bifosfonatos, inhibidores de la bomba de protones, raloxifeno, sales cálcicas, sulfato ferroso, quelantes del fósforo, orlistat, ciprofloxacino, antagonistas de los receptores H₂, zumo de uvas y soja.
- Se pueden requerir dosis mayores de levotiroxina en pacientes con malabsorción (enfermedad celiaca, by-pass yeyunoileal, cirrosis biliar y aclorhidria), o con fármacos que aumentan su aclaramiento como fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, hormona de crecimiento, sertralina e inhibidores de la tirosin-quinasa.
- La vida media de la levotiroxina es de 7 días por lo que la omisión de la dosis por unos días en el caso de intolerancia oral no influye de forma decisiva en la evolución de una enfermedad concomitante. No obstante, en aquellos pacientes que requieran administración parenteral administraremos el 80% de la dosis oral habitual.

EDAD	DOSIS DE LEVOTIROXINA (g/kg/día)
0-6 meses	10-15
7-11 meses	6-8
1-5 años	5-6
6-10 años	4-5
11-20 años	1-3
Adultos	1-2

SITUACIONES ESPECIALES.

- **Hipotiroidismo subclínico** (T₄ y T₃ normales, TSH elevada). Depende de los niveles de TSH y la situación clínica del paciente (*ver tabla*). El tratamiento puede ser también

considerado si presentan Acs anti-TPO, arterioesclerosis, fallo cardiaco o factores de riesgo para estas enfermedades.

- **Hipotiroidismo en la gestación:** Existe evidencia de que el hipotiroidismo clínico materno durante la gestación puede ser causa de alteraciones neurológicas en los niños y disminución del cociente intelectual ulteriormente. Estas alteraciones son irreversibles y sólo se pueden prevenir con un adecuado aporte de yodo en la gestación, con suplementos extras de 200 µg/d. Las complicaciones del hipotiroidismo subclínico en la gestación son más controvertidas, aunque parece predisponer a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas.
 - Se recomienda un despistaje precoz, mediante la determinación de TSH, en la mujer embarazada con historia personal o familiar de enfermedad tiroidea, antecedente de cirugía tiroidea, edad superior a 30 años, síntomas o signos de hipotiroidismo o bocio, Acs anti-TPO positivos, diabetes mellitus tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes, antecedentes de parto prematuro, abortos o infertilidad, antecedente de radioterapia craneal o cervical, obesidad mórbida, empleo reciente de amiodarona, litio o contrastes yodados, y residir en áreas conocidas de déficit moderado o severo de yodo.
 - Deben recibir tratamiento en el primer trimestre, aquellas mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico o subclínico con TSH >10, y aquellas que presenten TSH >2.5 mUI/L con anticuerpos antitiroideos positivos. Según las guías publicadas por la Endocrine Society, también deben ser tratadas las mujeres con TSH >2.5 mUI/L con autoinmunidad negativa, recomendando el despistaje de hipotiroidismo con TSH de forma preconcepcional en pacientes de alto riesgo.
 - Los objetivos del tratamiento varían en función del trimestre de gestación: 1er trimestre: TSH 0.1-2.5; 2º trimestre: TSH: 0.2-3; 3er trimestre: TSH: 0.3-3. El seguimiento se realiza con determinación de TSH cada 4 semanas durante la 1ª mitad del embarazo y al menos en una ocasión entre las semanas 26 y 32. En aquellas

pacientes hipotiroideas sustituidas se debe aumentar la dosis de hormona tiroidea entre un 33 a 50% de la dosis habitual en el momento de la confirmación del embarazo con ajustes posteriores cada 6 semanas.

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

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

5. COMA MIXEDEMATOSO.

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Es la situación de disminución del nivel de conciencia en el seno de un hipotiroidismo extremadamente severo (en el 95% de los casos de origen primario) en el que se dan 4 manifestaciones principales: coma, hipotermia, aumento de CK y la presencia de un factor precipitante del cuadro:
 - Un 35% de los pacientes tienen antecedente de proceso infeccioso, fundamentalmente respiratorio o urinario.
 - Susceptibles de intoxicación medicamentosa: amiodarona, beta-bloqueantes, litio, sedantes y tranquilizantes.
 - Situaciones que aumentan las necesidades energéticas: frío, cirugía, traumatismos, enfermedad aguda intercurrente.

- Abandono del tratamiento sustitutivo de forma brusca.
- Su incidencia es muy baja (menos de 300 casos en la literatura) y afecta con más frecuencia a mujeres de más de 50 años con una predilección por el periodo invernal.

DIAGNÓSTICO.

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

TRATAMIENTO.

Medidas generales.

- Mantener en habitación a $20-25^{\circ}\text{C}$. Recalentar con mantas o suero fisiológico por SNG. Nunca calentar de forma activa por la posibilidad de aumentar la vasodilatación periférica y desencadenar o empeorar hipotensión.
- Soporte ventilatorio.
- Remontar la TA si hipotensión.
- Si hipoglucemia poner suero glucosado.
- Restricción hídrica para la hiponatremia. Ojo con fluidoterapia. Si hiponatremia severa ($<120\text{ mEq/L}$) administrar suero salino hipertónico más furosemida para forzar diuresis.
- Tratamiento antimicrobiano de infecciones concomitantes.

Glucocorticoides.

- Hidrocortisona (*Actocortina*[®], amp. 100, 200 mg). Bolo inicial de 100 mg, seguido de 50 mg/6 horas. Ir disminuyendo dosis de forma progresiva en 24 horas (a razón de un 20-

30% dosis previa) durante 7 días, luego si se confirma insuficiencia suprarrenal concomitante mantener dosis de sustitución (si niveles de pretratamiento de cortisol plasmático ≥ 20 $\mu\text{g/dL}$ o prueba de cosyntropina normal no se requiere sustitución).

Hormona tiroidea.

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

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

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

6. BIBLIOGRAFÍA.

- American Academy of Pediatrics; Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117 (6):2290-303.
- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. Pg. 209. En: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's. Basic and Clinical Endocrinology. 2007. 8th Edition. McGraw Hill Ed.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2012; 97:2543-2565.
- Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdes MJ, Carrasco R, Coronas I, Lopez-Ojeda J, Pacheco M, Garriga MJ, Garcia-Fuentes E, Gonzalez Romero S, C-Soriquer Escofet FJ. Iodine deficiency and thyroid function in

- healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(12):449-53.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8):4946-54.
 - Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005; 142(6):412-24.
 - Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012. In press.
 - Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OF, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10):1081-1125.
 - Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease. *JAMA*. 2004; 291(2):228-38.
 - Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35(4): 687-98, vii-viii.

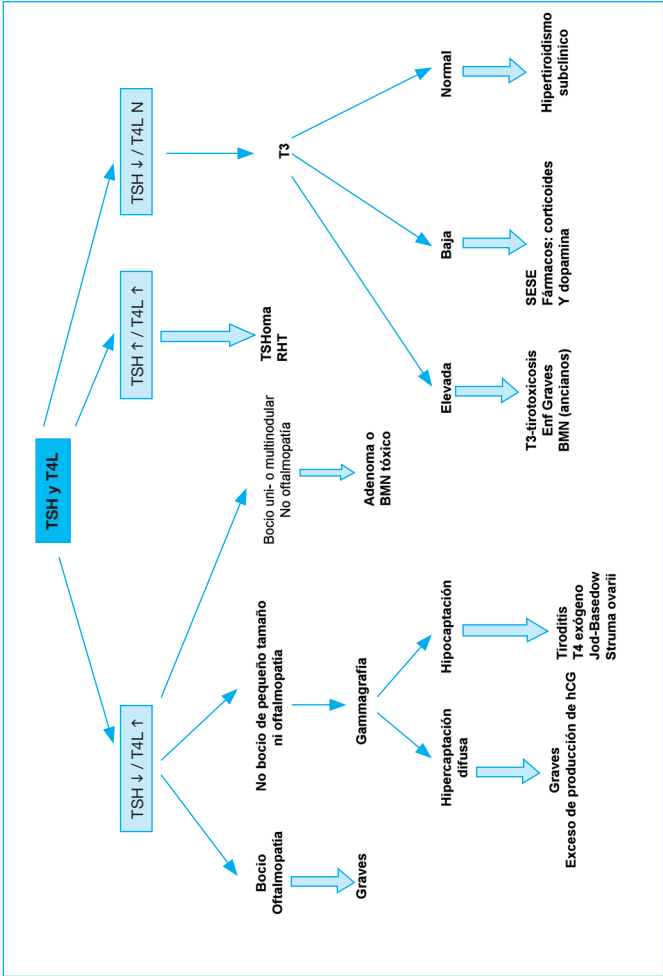
HIPERTIROIDISMO

Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M

1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

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

- **Determinación de TSH:** Niveles disminuídos en el hipertiroidismo primario, y aumentados o normales en el hipertiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar determinación de subunidad alfa para diferenciar el adenoma productor de TSH de la resistencia a hormonas tiroideas (en ésta hay un cociente molar [subunidad- α ($\mu\text{g/L}$) / TSH (mU/L) $\times 10$] <1 ; sin embargo cocientes $>5,7$ son característicos de adenoma productor-TSH).
- **Determinación de hormonas tiroideas (preferiblemente en forma libre):** Se demostrará la elevación de la T4L en los casos de hipertiroidismo. Es posible la existencia de T4L normal con T3L elevada (T3 toxicosis) en casos de enfermedad de Graves o BMNT en ancianos.
- **Anticuerpos antitiroideos:** La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Estos son positivos en la enfermedad de Graves hasta en el 75-80% de los casos. La determinación de TSI (anticuerpos anti-receptor TSH) son positivos en el



Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo.

RHT: resistencia a hormonas periféricas.

SESE: síndrome de enfermedad sistémica eutiroida.

80-95% de los casos, aunque no son imprescindibles para el diagnóstico (de utilidad a la hora de suspender el tratamiento farmacológico con antitiroideos, ya que su positividad se asocia a persistencia de enfermedad, y en la mujer embarazada ya que se asocian a la presencia de un hipertiroidismo neonatal transitorio por su paso transplacentario).

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

2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.

ANTITIROIDEOS.

Indicaciones y dosificación.

- En Europa empleados como tratamiento de primera elección especialmente en menores de 50 años. Probabilidad de curación a largo plazo inferior al 50%.
- Dosis inicial para conseguir eutiroidismo: Metimazol (Tirodril® comp. 5 mg) o carbimazol (Neotomizol® comp. 5 mg) 30-40 mg/d (se puede dar la dosis en una sola toma al día) o propiltiouracilo (PTU® comp. 50 mg, medicación extranjera) 300-600 mg/d durante 6 semanas (2-4 comp/8 horas). Disminución posterior progresiva de dosis hasta mantener al paciente con la mínima dosis eficaz (5-10 mg de metimazol o carbimazol, o bien 50-200 mg PTU) para mantener los niveles de T4 dentro de la normalidad (la TSH puede mantenerse suprimida hasta 9 meses después de haber alcanzado el eutiroidismo).

- Dosis de mantenimiento: entre 12 meses y 18 meses. Tratamientos más prolongados no han demostrado una mayor tasa de remisiones.
- Se puede realizar un tratamiento con dosis altas de tionamidas suplementadas con L-T4, aunque no ha demostrado una mayor eficacia en cuanto a remisión de la enfermedad y existe un mayor riesgo de efectos secundarios.
- En el primer trimestre de embarazo se prefiere la administración de PTU por su menor paso placentario y posibilidad de teratogenia de metimazol (muy rara), manteniendo los niveles de T4 en el rango alto de la normalidad. Durante la lactancia no existe contraindicación de ningún antitiroideo.

Efectos secundarios.

- Reacciones alérgicas (rash cutáneo): 5%. No son motivo de suspensión del tratamiento, manejar con antihistamínicos. Agranulocitosis 0,5%: la mayoría en los 3 primeros meses y a dosis altas, aunque en el caso del PTU parece independiente de dosis. Suspender fármaco. Se recomienda tratamiento con factores estimuladores de las colonias de granulocitos. Advertir al paciente ante la presencia de fiebre, odionofagia y úlceras orales de la necesidad de determinación de un recuento leucocitario y suspensión del tratamiento. Hepatotoxicidad (0,1-0,2%). Vasculitis con PTU.
- Los pacientes con bocio grande, enfermedad severa y títulos altos de anticuerpos anti-receptor TSH parecen tener más riesgo de recidiva.

Situaciones especiales.

- Gestación: Usar PTU durante el 1er trimestre y mantener T4 en tercio superior del rango normal. El tratamiento con metimazol durante el primer trimestre de gestación parece asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas (aplasia cutis, atresia coanal y esofágica, onfalocele y anomalías del conducto onfalo-mesentérico).

Si fuera preciso el tratamiento en 2º y 3er trimestre, emplear metimazol. Solicitar TSI entre las semanas 20-26 de gestación para evaluar el riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal.

- Ambos fármacos pueden ser utilizados durante la lactancia al aparecer en concentraciones muy bajas en la leche materna, con dosis máximas de metimazol de 20-30 mg/d o PTU <300 mg/d.
- Infancia: tratamiento prolongado más de dos años dosis iniciales metimazol 0,4-0,6 mg/kg/d o PTU 4-6 mg/kg/d.

RADIOYODO.

Indicaciones y administración.

- De elección en EEUU en mayores de 20 años. Recomendado en mujeres con deseo genésico (en más de 4-6 meses), pacientes con riesgo quirúrgico elevado, antecedentes de cirugía o radioterapia cervical y contraindicación de antitiroideos. Contraindicado: Embarazo y menores de 5 años. En niños >5 años parece no existir riesgo con la administración de dosis altas de I^{131} . Cobertura corticoidea en caso de oftalmopatía (40-60 mg/día prednisona con disminución en 10 mg cada 2 semanas durante 1-2 meses tras radioyodo). Si el paciente presenta oftalmopatía severa se prefiere tratar 1º ésta y administrar el radioyodo tras un año de estabilidad de la enfermedad.
- Se debe normalizar función tiroidea con tionamidas en pacientes con tirotoxicosis severa (muy sintomáticos o T4L 2-3 veces superior al límite de la normalidad), ancianos y pacientes con comorbilidad asociada, como fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, infección, traumatismo, diabetes mal controlada y enfermedad cerebrovascular o pulmonar. En estos casos, el tratamiento con beta-bloqueantes también se encuentra indicado. Se debe interrumpir el metimazol 3-5 d antes del radioyodo.
- Si previo al radioyodo se ha administrado PTU, se debe incrementar la dosis en un 25% para evitar los efectos radorresistentes del fármaco.

- Se puede reiniciar el tratamiento con tionamidas 3-7 días después para evitar fluctuaciones en función tiroidea, en aquellos pacientes con mal control previo del hipertiroidismo, y mantener al menos un mes, aunque no se ha demostrado una clara eficacia en relación a los pacientes a los que no se les administra. Otra opción es administrar litio (Plenur®) 900 mg/día durante 6 días comenzando el día en el que se administre el radioyodo.

Efectos secundarios y eficacia.

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

CIRUGÍA.

Indicaciones y preoperatorio.

- Bocios muy grandes (>80 g), síntomas compresivos, captación tiroidea de yodo baja, sospecha de enfermedad maligna tiroidea, hiperparatiroidismo primario asociado con criterio quirúrgico, mujeres con deseo genésico (en menos de 4-6 meses) y pacientes con efectos 2º de antitiroideos y contraindicación para la administración de radioyodo. Se puede realizar a partir del 2º trimestre del embarazo. De elección también en oftalmopatía severa (como alternativa administrar radioyodo y corticoides).
- Tiroidectomía total o casi-total.
- Tratamiento preoperatorio con metimazol para conseguir eutiroidismo y evitar riesgo de tormenta tiroidea y yoduro potásico (*Lugol*®) dar entre 5-7 gotas/3 veces/d (8 mg de yoduro por gota) desde 10 días antes de la cirugía.

Efectos secundarios.

- Complicaciones: Hipoparatiroidismo 0-5%. Lesión nervio recurrente laríngeo 0-4%. Hipotiroidismo postquirúrgico depende de la extensión de la resección y tiempo de evolución. Recidiva sobre el remanente tiroideo.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

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

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA OFTALMOPATÍA.

- Abstinencia tabáquica.
- Control función tiroidea.
- Libre administración de lágrimas artificiales y protección ocular (gafas de sol, cobertura nocturna).
- Dormir con la cabecera de la cama elevada.
- Selenio (dosis 100 mcg/12 h). Parece mejorar los síntomas en oftalmopatía de Graves leve.
- Los diuréticos son de utilidad en el caso de edema de partes blandas.
- Cobertura corticoidea en la administración de I¹³¹. Indicado en pacientes con oftalmopatía leve activa especialmente en fumadores, y en moderada-grave activa (aunque en este caso se prefiere cirugía como tratamiento definitivo). Dosis: prednisona 0.4-0.5 mg/kg/d, comenzando 1-3 días tras I¹³¹ durante 1 mes, con descenso gradual y suspensión en los siguientes 2 meses. En pacientes con oftalmopatía leve, dosis menores de prednisona (0.2 mg/kg/d) durante 6 semanas, parecen ser igual de eficaces.
- Las reacciones inflamatorias agudas y oftalmopatía moderadas-severas requieren del manejo por oftalmología con dosis elevadas de glucocorticoides. No existe pauta universal. Se pueden administrar metilprednisolona vía i.v. (*Solumoderin*®), 500 mg, seguido de 250 mg/semana durante 6 semanas, o prednisona oral, 0.5-1 mg/kg/d, con descenso paulatino de 10 mg/semana hasta alcanzar dosis mínima de mantenimiento que controle los síntomas. El

tratamiento i.v. parece ser más eficaz y presentar menos efectos adversos. En algunas situaciones son precisas la radioterapia y cirugía orbitaria descompresiva.

3. MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y OTROS HIPERTIROIDISMOS.

- El **hipertiroidismo subclínico** se define por la existencia de TSH suprimida con hormonas periféricas dentro de la normalidad (distinguir entre origen endógeno y exógeno por sobredosificación de levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo primario).
- Se deben descartar situaciones que se asocian a TSH disminuida como el síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea o la administración de dopamina, dobutamina o glucocorticoides.
- La progresión de hipertiroidismo subclínico a clínico depende del grado de supresión y la etiología del mismo. En el BMN tóxico se estima en un 5% al año, siendo menor en la enfermedad de Graves.
- El tratamiento de la forma exógena se realiza disminuyendo la dosis de levotiroxina hasta alcanzar cifras de TSH normales. El tratamiento de la forma endógena es más controvertido. Los pacientes con TSH $<0,1$ mU/mL de 65 o más años y menores de 65 con comorbilidad asociada (mujeres postmenopáusicas, pacientes con enfermedad cardíaca, osteoporosis o sintomáticos) deben recibir tratamiento, siendo de preferencia la administración de I^{131} en los casos de BMN tóxico o nódulos autónomos. En caso de enfermedad de Graves, se puede plantear ciclo de antitiroideos, sobre todo en pacientes jóvenes, por la existencia de tasas elevadas de remisión de la enfermedad. Se puede considerar tratamiento en aquellos menores de 65 años asintomáticos con TSH $<0,1$ mU/L. En los pacientes con TSH entre $0,1-0,5$ mU/L, se puede considerar tratamiento en pacientes con edad >65 años, pacientes con enfermedad cardíaca o sintomáticos. Si no se cumplen

estas condiciones, se realizará seguimiento cada 6 meses determinando TSH, T4 y T3 libre, siendo de utilidad el empleo de beta-bloqueantes.

- **Adenoma tóxico:** De elección radioyodo en pacientes de edad avanzada, comorbilidad asociada, cirugía o radioterapia cervical previa, bocio pequeño y captación tiroidea suficiente de yodo. Tratar previamente con metimazol y beta-bloqueantes en pacientes con riesgo elevado de complicaciones del hipertiroidismo como ancianos, enfermedad cardiovascular previa e hipertiroidismos severos. Se prefiere tratamiento quirúrgico (lobectomía ipsilateral o istmectomía) si existencia de síntomas compresivos, sospecha de patología tiroidea maligna, hiperparatiroidismo primario con indicación quirúrgica, bocio grande (>80 g), captación tiroidea insuficiente de yodo, extensión retroesternal y necesidad de control rápido del hipertiroidismo). En caso de cirugía, normalizar función tiroidea con metimazol a dosis altas durante uno o dos meses.
- **BMNT:** Mismas indicaciones de radioyodo y cirugía que adenoma tóxico. Técnica quirúrgica de elección: tiroidectomía total o casi-total.
- **Tiroiditis:** ver capítulo correspondiente.

5. URGENCIAS TIROTÓXICAS.

CRISIS CARDIACA.

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

Tratamiento.

- Dosis altas de antitiroideos, seguidos de yodo, una hora

después de la administración de tionamidas, (Iugol, contrastes yodados) si existe urgencia.

- En casos menos graves sólo antitiroideos, seguido por radioyodo cuando se alcanza la normofunción.
- Beta-bloqueantes o/y dosis altas de digital, mayores a las habituales con cuidado de no producir intoxicación.

CRISIS TIROTÓXICA O TORMENTA TIROIDEA.

Concepto y diagnóstico.

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

Medidas generales de tratamiento.

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

Dosis altas de antitiroideos.

- Dosis inicial: 500-1000 mg dosis carga PTU, seguido de 250mg PTU/4 h o 60-80 MMI/d.
- Mantenimiento: 100 PTU/8 h o 10-20 MMI/8 h.
- Si el paciente no tolera la VO, colocar sonda nasogástrica para dar medicación o usar preparaciones rectales (8

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TORMENTA TIROIDEA	
Parámetros diagnósticos	Puntuación
Disfunción termorreguladora	
<i>Temperatura (°C)</i>	
37,2-37,7	5
37,8-38,2	10
38,3-38,8	15
38,9-39,3	20
39,4-39,9	25
≥40	30
Efectos sobre el SNC	
Ausentes	0
Leves (agitación)	10
Moderados (delirium, psicosis, letargia)	20
Severos (convulsiones, coma)	30
Disfunción GI-Hepática	
Ausente	0
Moderados (diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal)	10
Severos (ictericia inexplicada)	20
Disfunción cardiovascular	
<i>Frecuencia cardíaca (lpm)</i>	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥140	25
<i>Fallo cardíaco congestivo</i>	
Ausente	0
Leve (edemas pedios)	5
Moderado (crepitantes bibasales)	10
Severo (edema pulmonar)	20
<i>Fibrilación auricular</i>	
Ausente	0
Presente	10
Evento precipitante	
Ausente	0
Presente	10
Puntuación: ≥45: Altamente sugestivo de tormenta tiroidea; 25-44: alto riesgo de tormenta tiroidea inminente; <25: diagnóstico de tormenta tiroidea improbable.	

comprimidos de 50 mg de PTU en 90 cc de agua estéril), supositorios o preparaciones intravenosas (500 mg de MMI en SSF con un volumen final de 50 cc. Solución de 10 mg/mL que se pasa por filtro de 0,22 µm).

Yodo.

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

Coadyuvantes.

- Propranolol (*Sumial*®), en ausencia de insuficiencia cardiaca, dosis de 60 a 80 mg/4 horas o atenolol 50-200 mg en dos dosis al día. Si no es posible la VO, administrar Esmolol 50-100 µg/kg/min o propranolol bolo inicial de 0,5-1 mg en 10 minutos seguido de 1-3 mg en 10 minutos cada pocas horas dependiendo del contexto clínico.
- Dexametasona (*Fortecortín*®) 2 mg/6 h o hidrocortisona (*Actocortina*®), bolo de 300 mg i.v. seguido de 100 mg/8 h. Los glucocorticoides inhiben la liberación de hormona tiroidea, bloquean la conversión periférica de T4 a T3 y proporcionan soporte suprarrenal.

Pronóstico y resolución.

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

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 154(5):489-98.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan, MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. *Thyroid.* 2011, 21(6):593-646.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000; 21(2):168-99.
- Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):3-9.
- Cooper DS. Drug therapy: antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005, 352(9):905-17.
- Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006; 35(4):663-86.
- Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3):787-800.
- Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000; 343 (17):1236-48.

NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES

Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F

1. NÓDULO TIROIDEO.

EPIDEMIOLOGÍA.

Prevalencia del 2% en varones y 6% en mujeres por palpación, aumentando a un 20-45% de las mujeres y 20% de los varones en estudios ecográficos, y hasta un 50% en series autópsicas. Su prevalencia está aumentada en pacientes con antecedentes de radioterapia cervical, especialmente cuando esta se administró en la infancia. Del total de nódulos evaluados menos del 5% son malignos, aunque algunas series autópsicas describen la presencia de hasta un 4% de microcarcinomas ocultos.

FACTORES DE RIESGO PARA MALIGNIDAD ANTE LA PRESENCIA DE UN NÓDULO TIROIDEO

Historia familiar	CMT, MEN 2, cáncer de tiroides familiar o síndrome relacionado*.
Historia personal	RXT cervical o RXT acondicionamiento trasplante de médula ósea.
Sexo	Masculino.
Edad	<14 ó >70 años.
Morfología	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño >4 cm. - Crecimiento rápido. - Consistencia dura. - Fijación a estructuras vecinas. - Adenopatía cervical (especialmente ipsilateral). - Disfonía, disfagia, disnea. - Metástasis a distancia.
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación de calcitonina y/o CEA. - Hipofunción tiroidea.

FACTORES DE RIESGO PARA MALIGNIDAD ANTE LA PRESENCIA DE UN NÓDULO TIROIDEO	
Gammagrafía	Hipocaptante.
PET-FDG	Aumento de actividad metabólica.
Ecografía	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo: Hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes groseros e irregulares, ausencia de halo periférico, ↑ vascularización central, diámetro AP > transversal. - Adenopatía: Forma redondeada, microcalcificaciones, áreas quísticas, aumento de la vascularización periférica, ausencia de hilio graso.
Tratamiento supresor	Crecimiento.
<p>* Otros síndromes relacionados con cáncer de tiroides: poliposis colónica familiar, complejo de Carney, enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner.</p>	

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

- Su histología puede corresponder a:
 - Nódulos benignos (>95%).
 - a) Adenoma (folicular o de células de Hürthle).
 - b) Hiperplasia nodular benigna.
 - c) Tiroiditis focal.
 - d) Agenesia de un lóbulo con hipertrofia del otro.
 - e) Quistes hemorrágicos o simples.
 - f) Hiperplasia de remanente quirúrgico.
 - Malignos (<5%): carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico, carcinoma pobremente diferenciado de tiroides, carcinoma medular de tiroides, linfoma de tiroides, metástasis con 1º en otra localización, otros (sarcoma, teratoma...).

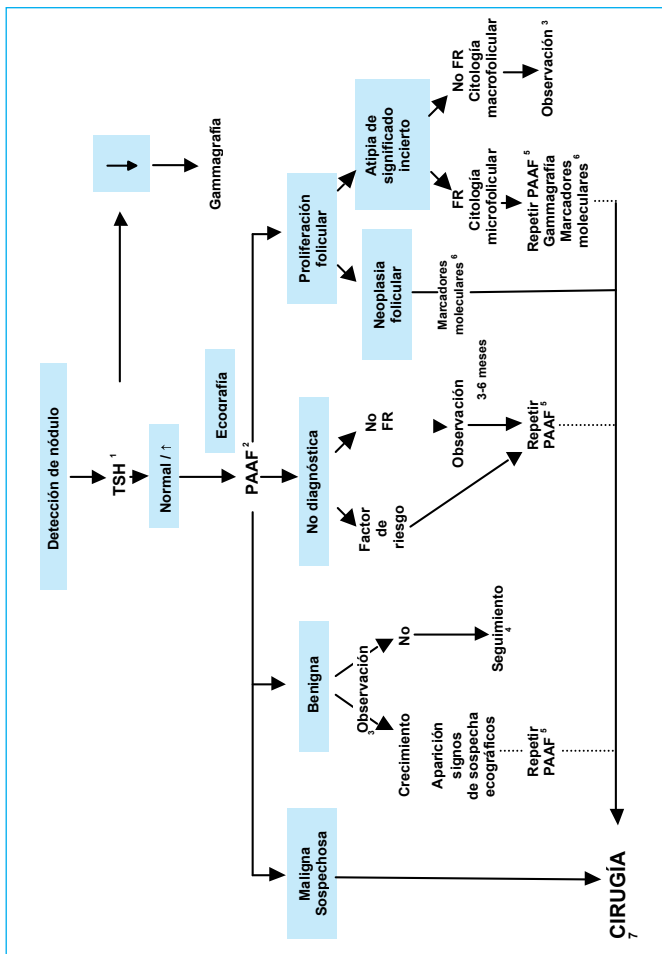
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

- **TSH.**
- **Calcitonina:** Obligatoria si antecedentes familiares o personales de MEN o CMT, fenotipo característico y citología sugerente. Aún controvertida su determinación de rutina.
- **Exploración ORL:** Si sintomatología compatible con afectación n. laríngeo recurrente o cirugía cervical previa.
- **Ecografía tiroidea:** Prueba de imagen de elección. Permite determinar las características morfológicas del nódulo, identificar otras posibles lesiones y seleccionarlas para PAAF.
- **Gammagrafía tiroidea:** Indicaciones: TSH disminuida, selección de nódulos susceptibles de PAAF en BMN y descartar autonomía del nódulo con TSH en el límite inferior de la normalidad e incluso completamente normal en zonas con ingesta deficitaria de yodo.
- **TC/RMN cervical:** Rara vez necesarias. Grandes bocios con compromiso endotorácico o de estructuras vecinas para programar cirugía.
- **PAAF** (recomendada en la inmensa mayoría de las ocasiones bajo control ecográfico): Es el método de mayor valor diagnóstico a la hora de decidir el manejo de un nódulo tiroideo.

2. CÁNCER DE TIROIDES

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

- El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, y constituye la 5ª neoplasia maligna en orden de incidencia en el sexo femenino. Los nuevos diagnósticos han experimentado un incremento lineal en las últimas 2 décadas a expensas fundamentalmente de su variante diferenciada papilar, cuyos motivos permanecen por elucidar. El único factor etiológico claramente relacionado con la aparición de neoplasias malignas tiroideas no hereditarias son las radiaciones ionizantes. Histológicamente se divide en:



Algoritmo de manejo del nódulo tiroideo.

¹ Solicitar calcitonina si indicación.

² Recomendada bajo control ecográfico.

³ Repetir ecografía a los 6 meses. Si estable espaciar intervalo en función de

criterios clínicos. El tratamiento supresor (L-T4 2 µg/kg de peso) / suplementos de yodo pueden estar indicados en pacientes jóvenes con bocio nodular de pequeño tamaño en zonas con ingesta dietética deficitaria de yodo.

- 4 En nódulos quísticos o mixtos de predominio quístico con afectación estética o compresión descartada malignidad: PAAF terapéutica / etanolización en centros con experiencia o resección quirúrgica. La termoablación (láser) puede ser útil en nódulos sólidos descartada malignidad con afectación estética o compresión si rechazo de cirugía. En caso de gammagrafía hiper/isocaptante otra opción es la administración de I-131.
- 5 Guiada por ecografía. Si la citología es repetidamente no diagnóstica / indeterminada observación / cirugía en función de factores de riesgo y criterios clínicos.
- 6 BRAF, RAS, RET/PTC y PAX8/PPAR γ . (6-15% falsos negativos). Análisis de expresión ARN (valor predictivo negativo 94-95%). No existe por el momento un consenso acerca de su empleo generalizado ni amplia disponibilidad. En caso de disponibilidad pueden modificar la extensión de la cirugía o su indicación.
- 7 Tiroidectomía total en caso de PAAF maligna y en la mayoría de las sospechosas de malignidad (puede estar indicada biopsia intraoperatoria). En caso de PAAF indeterminada (no concluyente, neoplasia folicular, atipia de significado incierto) lobectomía aunque se sugieren tiroidectomía total si marcadores moleculares positivos.

– Carcinoma derivado del epitelio folicular:

- a) Carcinoma papilar (75-80 %).
- b) Carcinoma folicular (10-15%) y su variante de células de Hürthle (3-5%).
- c) Carcinoma anaplásico/carcinoma pobremente diferenciado (3-5%).

Las variantes papilar y folicular constituyen lo que se conoce como carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

- Carcinoma medular de tiroides (5%) esporádico y asociado a MEN y carcinoma medular de tiroides familiar.
- Otros (<1%): linfoma, sarcoma, teratomas, metástasis (mama, riñón, melanoma).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS NEOPLASIAS DERIVADAS DEL EPITELIO FOLICULAR.

Carcinoma papilar.

- **Epidemiología:** Mujeres (3:1) en edad media de la vida (40-50 años). Factor de riesgo: antecedente de radiación previa.

- **Histología:** Cuerpos de *psamoma* (calcificaciones punteadas). Multicentricidad (20%). Subtipos histológicos: folicular, células altas, insular, columnar, oxifílica, sólida o trabecular, células claras, esclerosante difusa.
- **Comportamiento:** Diseminación precoz por vía linfática (afectación ganglionar macroscópica al diagnóstico 20-50%). Buen pronóstico: Supervivencia a 10 años superior al 90%. Metástasis a distancia al diagnóstico en 2-10% de los casos (localización más frecuente el pulmón). **Factores de peor pronóstico:** Edad (>45 años), tamaño, invasión de partes blandas adyacentes (T4), metástasis a distancia (especialmente con aumento de captación en PET), mutación BRAF ^{V600E}.
- Las formas familiares son excepcionales.

Carcinoma folicular.

- **Epidemiología:** Mujer (2:1). Edad media de aparición: 40-60 años.
- **Histología:** Se diferencia del adenoma folicular benigno por la presencia de infiltración vascular o capsular por lo que precisa para su diagnóstico de estudio histológico. Lesión solitaria. Variante mínimamente invasiva (invasión capsular aislada) o ampliamente invasivo (invasión vascular y tejido adyacente).
- **Comportamiento:** Diseminación por vía hematógena. No suele presentar afectación ganglionar (<15%). Metástasis a distancia al diagnóstico (10-15%) con tumor primario >2 cm (pulmón y óseas). Supervivencia 75-85% a los 10 años. **Factores de peor pronóstico:** Sexo (varón), edad, invasión vascular, metástasis, T4, tamaño, subtipo insular. Variantes pobremente diferenciadas.

Carcinoma de células Hürthle.

- **Histología:** Variante poco frecuente de folicular, con células oxifílicas por alto contenido en mitocondrias.
- **Comportamiento:** Más agresivo que el folicular, con frecuente afectación ganglionar, recurrencia local y mala

respuesta al tratamiento ablativo con I-131. Supervivencia del 70% a los 10 años.

Carcinoma anaplásico.

- **Epidemiología:** Mujer (60-70%). Edad media al diagnóstico: 65 años. Historia previa de CDT o coexistencia con este en el 50% de los casos.
- **Comportamiento:** Al diagnóstico 90% con afectación ganglionar y metástasis a distancia (15-50%, el 90% con localización pulmonar). Clínica inicial en el 85% de los casos: Masa cervical de rápido crecimiento.
- **Pronóstico:** Clásicamente muy agresivo con supervivencia inferior al 2% a los 10 años, con un tiempo de supervivencia media desde el diagnóstico de 3-6 meses en pacientes M1.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE EPITELIO FOLICULAR.

1) CIRUGÍA:

- La **tiroidectomía total** es la cirugía de elección en la inmensa mayoría de los casos.
- En pacientes con bajo riesgo (carcinoma papilar y folicular mínimamente invasivo <1 cm, unifocal, <45 años, variante no agresiva, sin historia de radiación cervical previa, no enfermedad familiar, no afectación ganglionar ni metástasis a distancia) es posible realizar lobectomía + istmectomía.
- **Indicaciones de linfadenectomía:**
 - Linfadenectomía terapéutica compartimento VI/ compartimentos laterales si afectación ganglionar confirmada.
 - Linfadenectomía central profiláctica (ipsilateral o bilateral) en T3 y T4 sin evidencia de enfermedad ganglionar.
 - No realizar linfadenectomía profiláctica es un proceder aceptado y razonable en papilar (T1 y T2) sin afectación ganglionar clínica y en la mayoría de los carcinomas foliculares.

ESTADIAJE CÁNCER DE TIROIDES DERIVADO DEL EPITELIO FOLICULAR Y MEDULAR¹

(American Joint Committee on Cancer 7ª Edition, 2010)

T³	N	M
<ul style="list-style-type: none"> • T1a: ≤ 10 mm. • T1b: 11-20 mm. • T2: 21-40 mm. • T3: > 4 cm intratiroideo o con mínima extensión extratiroidea. • T4a: Extensión tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o n. laríngeo recurrente. • T4b: Extensión fascia prevertebral o engloba carótida o vasos mediastínicos. • Tx: Tamaño desconocido intratiroideo. 	<ul style="list-style-type: none"> • N0: no afectación ganglionar. • N1a: Ganglios nivel VI. • N1b: Afectación resto compartimentos. • Nx: No evaluados. 	<ul style="list-style-type: none"> • M0: No metástasis. • M1: metástasis a distancia. • Mx: No evaluadas.
Estadio	< 45 años	≥ 45 años
I	M0	T1
II	M1	T2
III		T3 o N1a
IVA		T4a o N1b
IVB		T4b
IVC		M1
<p>¹ Al CMT se le aplica el mismo estadiaje que a los pacientes con CDT ≥ 45 años independientemente de la edad del paciente.</p> <p>² Los pacientes con carcinoma anaplásico sólo tienen 3 estadios (T4a: IVA; T4b: IVB; M1: IVC).</p> <p>³ El tumor se subclasifica como lesión única (s) o multifocal (m).</p>		

2) TRATAMIENTO ABLATIVO CON I-131:

- **Indicaciones:** Subtipos histológicos agresivos, invasión vascular intratiroidea, enfermedad multifocal no subcentimétrica, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma folicular ampliamente invasivo, T1b-3 si N1 o ≥ 45 años, todos los T4 y todos los M1. Resto de casos individualizar. No administrar en T1a.
- **Rastreo corporal total (RCT) preablación** sólo indicado si la extensión del remanente tiroideo no puede ser establecido por informe quirúrgico o ecografía y cuando su realización puede alterar la decisión de tratar o la dosis a administrar. **RCT postablación** en todos los casos (identifica nuevos focos en 10-25% de los casos y modifica el manejo clínico en un 9-15% de los pacientes). La implementación de técnicas tridimensionales y fusión (SPECT/TC) mejora la sensibilidad y especificidad diferenciando mejor entre captaciones patológicas y fisiológicas y permiten una mejor planificación terapéutica.
- **Preparación:**
 - *Tras suspensión de levotiroxina* 4 semanas (la sustitución por triyodotironina no ha demostrado en ensayos clínicos randomizados ninguna ventaja), para conseguir TSH $>25-30$ mUI/L.
 - *Tras estimulación con TSH recombinante humana α (Thyrogen®):* administrar en 2 días sucesivos 0,9 mg (1 ampolla)/24 h vía i.m., I-131 el tercer día. Mejor tolerancia que la suspensión de levotiroxina. Recientes ensayos clínicos han demostrado su no inferioridad en el tratamiento ablativo del CDT de bajo riesgo (pT1-3, N0-1, M0) frente a la preparación en hipotiroidismo tradicional. No indicado si presencia de metástasis a distancia.
- **Dosis ablativa:** 30-100 mCi. Recientes ensayos clínicos demuestran la no inferioridad de las dosis bajas en pacientes de bajo riesgo con una menor incidencia de efectos secundarios. Terapéutica: 100-200 mCi.

- Efectos secundarios agudos: gastritis, sialoadenitis, xerostomía, neumonitis aguda (excepcional).
- Efectos a medio-largo plazo: sialadenitis crónica, xeroftalmia, ageusia, xerostomía, fibrosis pulmonar (muy rara), aplasia, infertilidad (generalmente transitoria), neoplasias secundarias sólidas y hematológicas (dosis acumuladas superiores a 500-600 mCi).
- El embarazo está contraindicado en 6-12 meses siguientes al tratamiento.

3) SUPRESIÓN TSH con L-T4 (en función del riesgo de recidiva):

- **TSH de 0,5 a 1 mUI/L:** Paciente de bajo riesgo sin evidencia de enfermedad. No administración de I-131 sin evidencia de enfermedad. Riesgo intermedio-alto sin evidencia prolongada de enfermedad.
- **TSH de 0,1-0,5 mUI/L:** Riesgo intermedio-alto sin enfermedad (de 3 a 10 años).
- **TSH <0,1 mUI/L:** Persistencia-recurrencia de enfermedad.

RIESGO DE RECIDIVA (ATA-2009)		
BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
NO & MO R0 T 1-2 No subtipo histológico agresivo	Extensión microscópica extratiroidea N1 Subtipo histológico agresivo	Invasión macroscópica de tejidos peritiroideos Resección tumoral incompleta M1 TG desproporcionada en relación con imágenes de RCT

R0: Resección completa; R1: Resección incompleta microscópica; R2: Resección incompleta macroscópica.

4) EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO INICIAL.

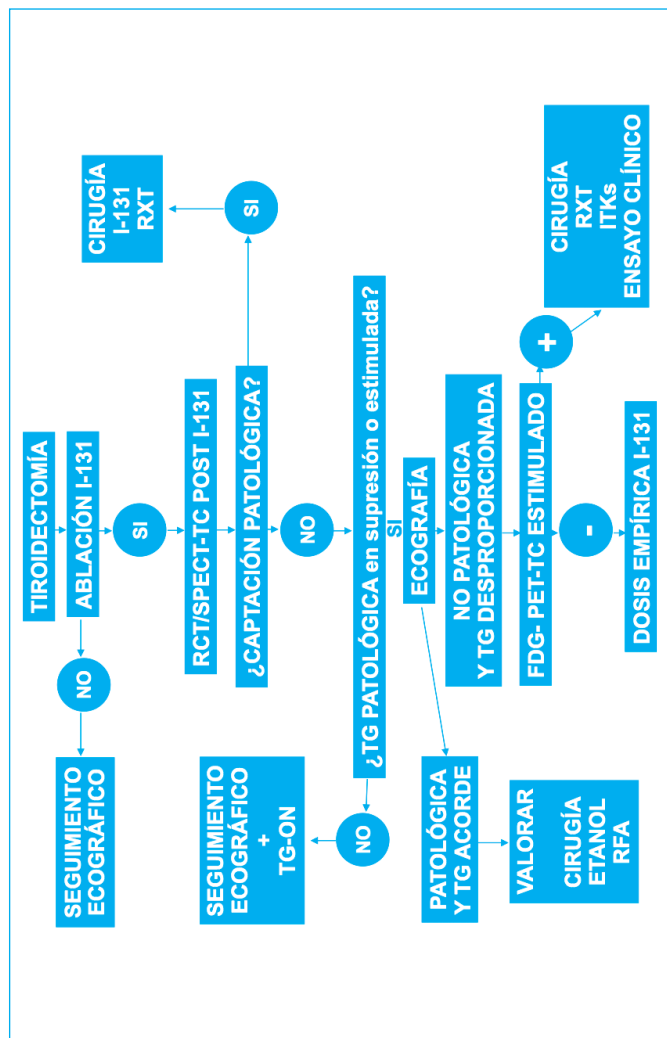
- **A los 3 meses** de la cirugía determinar perfil tiroideo para ajustar tratamiento supresor.
- **A los 6 meses** del tratamiento ablativo realizar ecografía cervical. Si imagen sospechosa >5 mm proceder a obtención de material citológico para confirmar diagnóstico. La determinación de TG en el aspirado aumenta la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de recurrencia-persistencia, especialmente en lesiones quísticas.
- **A los 12 meses** del tratamiento ablativo determinar niveles de TG estimulada (TSHrh de elección o hipotiroidismo). Aquellos sujetos con TG detectable en supresión no requieren determinación de TG estimulada y se realizaran pruebas de imagen o tratamiento.
- Niveles de TG estimulada indetectables con anticuerpos antiTG negativos sin alteraciones en las pruebas de imagen se consideran **indicativos de remisión** (riesgo de recidiva a medio-largo plazo $<3\%$), procediéndose a la disminución de la dosis de levotiroxina manteniendo niveles de TSH en función del riesgo de recidiva, con determinación anual de TG bajo tratamiento, anticuerpos antitiroglobulina, perfil tiroideo y ecografía cervical en función de criterios clínicos.
- En pacientes con niveles de TG estimulada <2 ng/mL y por encima del rango institucional de detección se recomienda la determinación de TG estimulada a intervalos de 1-3 años.
- Algunos autores recomiendan en aquellos pacientes de alto riesgo de recidiva la realización de RCT/SPECT diagnósticos periódicos. En pacientes con niveles de **anticuerpos antiTG positivos** se recomienda realizar RCT/SPECT diagnósticos periódicos en el seguimiento. En estos casos la evolución de los anticuerpos se ha demostrado de utilidad como marcador tumoral.
- Si el paciente presentara TG elevada ($>5-10$ ng/mL) con RCT/SPECT-TC sin captaciones patológicas se debe proceder a la realización de un **FDG-PET-TC** estimulado

(TSHrh). Trabajos recientes sugieren que su realización tras suspensión del tratamiento L-T4 y utilizando como isótopo I-124 aumenta la sensibilidad para detectar focos patológicos de hiperactividad metabólica.

- Actualmente la administración de dosis terapéuticas de I-131 bajo estímulo con TSHrh en pacientes con metástasis a distancia sólo estaría indicada en pacientes con TSH suprimida por metástasis funcionantes, hipopituitarismo y situación médica grave que contraindique la situación de hipotiroidismo.

5) OTROS TRATAMIENTOS EN ENFERMEDAD PERSISTENTE.

- **Radioterapia convencional.** Indicaciones:
 - Terapia paliativa en enfermedad localmente avanzada irresecable, metástasis óseas no resecables, dolorosas o con compromiso neurológico.
 - Pacientes >45-50 años con amplia afectación extratiroidea o alta probabilidad de afectación microscópica.
 - Considerar en pacientes jóvenes (T4) con histología agresiva y/o afectación ganglionar extracapsular.
 - Considerar en pacientes con recurrencia en lecho o recurrencias ganglionares de repetición a pesar de tratamiento quirúrgico adecuado y terapia ablativa con I-131.
- **Etanolización/termoablación** por radiofrecuencia/láser de recurrencias-persistencias de enfermedad cervical sin indicación de cirugía o alto riesgo quirúrgico.
- **Tratamiento sistémico** con inhibidores de la tirosina kinasa en enfermedad localmente avanzada y/o M1 en progresión refractaria a tratamiento con I-131. Consiguen estabilizaciones prolongadas de la enfermedad en un 50-60% y regresiones parciales en 10-20%, demostrando incrementar la supervivencia libre de progresión de enfermedad, aunque con efectos secundarios tolerables pero significativos (establecer individualizadamente balance riesgo-beneficio).
- **Bifosfonatos/Denosumab** en metástasis óseas.



TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES.

- Resección quirúrgica completa si la lesión está limitada al tiroides. Si existe afectación extratiroidea de elección lobectomía con amplios márgenes de resección de tejidos blandos adyacentes o resección en bloque si es factible conseguir R0/R1.
- Radioterapia adyuvante/neoadyuvante + QXT radiosensibilizante puede mejorar supervivencia en M0.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT).

- **Histología:** Sustancia amiloide; calcificaciones densas; inmunohistoquímica + para calcitonina y cromogranina A. El 30% de las formas esporádicas y el 100% de las hereditarias presentan enfermedad bilateral o multifocal.
- **Comportamiento:** Metástasis ganglionares (en el 75% de los pacientes con lesión tiroidea palpable) o a distancia (riesgo significativo de enfermedad a distancia visible con calcitonina basal >400 pg/mL o tumor primario >60 mm). Producción anómala de calcitonina, CEA, ACTH, CRH, cromogranina A.
- Incluso en los pacientes con aparente carcinoma medular esporádico, se deben **descartar la asociación con feocromocitoma** (a partir de los 8 años en MEN 2B, y mutaciones codones 630 y 634 y partir de los 20 años en el resto de casos) e hiperparatiroidismo con la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas (o metanefrinas en sangre u orina 24 horas) horas y calcio plasmático antes de la cirugía tiroidea (un 6% de los pacientes con aparente enfermedad esporádica presentan una mutación germinal).
- Un 20% se presenta como formas familiares (MEN 2A, 2B o CMT familiar aislado) (ver capítulo neoplasia endocrina múltiple): **INDICADO ESTUDIO GENÉTICO** de mutaciones en el protooncogén RET (cromosoma 10) en todos los pacientes con CMT en contexto sindrómico, con CMT esporádicos o hiperplasia 1ª de células C. En el estudio

genético se deben evaluar todos los exónes relevantes por orden de frecuencia. Aquellas familias excepcionales que cumplen criterios para MEN 2A, 2B o CMT familiar en las que no se identifican mutaciones en RET tras su secuenciación completa, deben seguir un programa de despistaje periódico para CMT (ecografía cervical + calcitonina basal o estimulada*), hiperparatiroidismo (calcio corregido o iónico) y feocromocitoma según el fenotipo familiar. El despistaje debe realizarse a intervalos de 1-3 años hasta al menos los 50 años o 20 años más de la edad del miembro de la familia de diagnóstico más tardío.

* Para la interpretación de las concentraciones de calcitonina utilizar rangos de referencia acorde a edad y sexo, aunque valores >5 y 12 pg/mL en mujeres y hombres son patológicos (descartar otras causas de hipercalcitoninemia). Si resultados límites o no diagnósticos prueba de estímulo con pentagastrina o gluconato calcio ($2,5$ mg/kg administrados en una infusión rápida a pasar en $30''$). Determinación de calcitonina circulante a los 2 y 5 min. Se considera positiva unas concentraciones ≥ 300 pg/mL o >3 veces concentraciones basales).

CAUSAS DE CONCENTRACIONES CIRCULANTES ANORMALES DE CALCITONINA

- Carcinoma medular de tiroides.
- Tiroiditis linfocitaria crónica.
- Adenoma folicular.
- Hiperparatiroidismo e hipercalcemia.
- Hipergastrinemia.
- Tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones.
- Insuficiencia renal.
- Mastocitosis.
- Efecto gancho (falsos negativos).
- Anticuerpos heterófilos (falsos positivos).

1) **TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA** según genotipo.

NIVEL DE RIESGO ATA	MUTACIÓN	EDAD DE RECOMENDACIÓN TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA
D	M918T, A883T, V804M + E805K o Y806C o S904C	Antes del 1º año de vida
C	C634R/G/F/SW/Y	Antes de los 5 años
B	Codones 609, 611, 618, 620, 630 y 804 (V804M + V778I)	Antes de los 6 años *
A	Resto	Antes de los 10 años *

* Si ecografía cervical normal, calcitonina basal y estimulada normal, preferencia familiar o historia familiar de poca agresividad se puede retrasar tiroidectomía bajo seguimiento estrecho.

2) TIROIDECTOMÍA TERAPÉUTICA en pacientes con enfermedad clínica.

- **Estudio de extensión prequirúrgico:** Ecografía cervical a todos. Estudio de enfermedad a distancia si afectación clínica ganglionar y/o calcitonina basal >400 pg/mL (Pulmón: TC potenciado con contraste; Hígado: RMN potenciada con contraste o TC con contraste de triple fase; Hueso: RMN axial + gammagrafía ósea).
- **Técnica** sin enfermedad laterocervical, M0 o M1 con enfermedad limitada: Tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento central, seguido de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Si evidencia de afectación lateral: Linfadenectomía compartimento VI + disección lateral (IIa, III, IV y V).
- **Si hallazgo no esperado de CMT en hemitiroidectomía.** Completar cirugía según esquema anterior si mutación RET, familia MEN 2, calcitonina elevada transcurridos al menos 2 meses desde la cirugía inicial, enfermedad ganglionar, metástasis a distancia o presencia en estudio histológico de la pieza de: hiperplasia de células C,

multifocalidad, margen quirúrgico afecto o extensión extratiroidea.

3) SEGUIMIENTO:

- Determinar calcitonina circulante y CEA a los 2-3 meses de la cirugía:
 - Si **niveles de calcitonina indetectables** riesgo de recurrencia bioquímica del 3% y supervivencia a 10 años del 98%. Seguimiento con calcitonina a los 6 meses y posteriormente anualmente ± ecografía cervical en función de criterios clínicos.
 - **Niveles calcitonina detectables pero <150 pg/mL:** Enfermedad cervical. Realizar ecografía cervical.
 - **Niveles calcitonina >150 pg/mL:** Posibilidad de enfermedad a distancia. Estudio radiológico de extensión (ver estudio de extensión prequirúrgico).

4) TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RECURRENTE PERSISTENTE:

- **Observación** si no existe evidencia citológica / radiológica de enfermedad.
- **Resección quirúrgica** en enfermedad localizada cervical o enfermedad a distancia limitada. Metástasis óseas en huesos de carga o metástasis cerebrales solitarias.
- **Radioterapia convencional:**
 - Adyuvante cervical: Valorar si: resección completa (R0), M0, con calcitonina detectable y extensión ganglionar extracapsular; R1 con enfermedad ganglionar en compartimento VI + 1 compartimento lateral; R2 tras asegurar cirugía óptima y que es poco probable la reintervención.
 - Compresión vía aérea (otros: cirugía, radiofrecuencia, terapia fotodinámica).
 - Metástasis SNC.
 - Metástasis óseas dolorosas o con compromiso neurológico.
- **Bifosfonatos/Denosumab** en metástasis óseas.

- **Quimioembolización, ablación con etanol o radiofrecuencia** metástasis hepáticas.
- **Terapia sistémica:** radionucleidos en pacientes con captación positiva (octreoscan, gammagrafía MIBG). Antiangiogénicos (inhibidores de la tirosina kinasa): estabilizaciones prolongadas (60%), regresiones parciales (10-20%) y aumento de la supervivencia libre de progresión de enfermedad.
- Control sintomático síndromes de hipersecreción hormonal.

Pacientes con pequeño volumen de enfermedad metastásica, estables o con progresión lenta en imagen (criterios RECIST) y/o tiempos de duplicación CEA y calcitonina >2 años no suelen requerir terapia sistémica y su inicio sólo se debe hacer tras establecer individualizadamente balance riesgo-beneficio.

LINFOMA TIROIDEO.

Un 1-5% de las neoplasias tiroideas, más frecuente en la mujer (3:1). Más frecuente en pacientes con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto previa (50% de los casos). **Histología:** Linfoma B difuso de células grandes (66% de los casos. Supervivencia media a 5 años del 75%). Linfoma MALT (supervivencia a 5 años superior al 95%). Linfoma folicular. **Diagnóstico:** PAAF sólo diagnóstica en el 60% de los casos (biopsia quirúrgica). **Tratamiento:** Quimioterapia (esquema CHOP). Pacientes con linfoma MALT o folicular con afectación local: Cirugía o RXT local.

3. BIBLIOGRAFÍA.

- Alexander EH et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med. 2012; 367(8):705-15.
- Botella-Carretero JI et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2004; 11(2):345-56.
- Botella-Carretero JI et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2003; 10(4):601-10.

- Cibas ES & Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19(11):1159-65.
- Cooper DS et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167-214.
- Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16(Suppl 1):1-43.
- Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19(6):565-612.
- Lebolleux S et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9):897-905.
- Mallick U et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alpha in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(18):1674-85.
- Nikiforov YE et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):3390-7.
- Pacini F et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154 (6):787-803.
- Schlumberger M et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(18):1663-73.
- Smallridge RC et al. American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22(11):1104-39.
- Van Nostrand D et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with ¹³¹I planar whole-body imaging and ¹²⁴I PET. *J Nucl Med* 2012; 53(3):659-62.
- Ye L et al. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr Rev* 2010; 31(4):578-99.

TIROIDITIS

Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M

Las tiroiditis son un grupo de enfermedades frecuentes que afectan al tiroides con etiologías diversas (autoinmunes, infecciones bacterianas o virales, fibrosis, fármacos...). Su clasificación suele responder a esquemas etiológicos y clínicos.

1. TIROIDITIS AGUDA, SUPURATIVA, PIÓGENA O BACTERIANA.

- Más frecuente en pacientes que tienen enfermedad tiroidea de base (cáncer, bocio multinodular o tiroiditis de Hashimoto), anomalías congénitas (fístula del seno piriforme), inmunosupresión o inmunodepresión (infecciones oportunistas en SIDA).
- **Etiología** bacteriana (*S. aureus*, estreptococo), *P. carinii* en VIH.
- **Clínica:** dolor local, fiebre, disfagia, disfonía, leucocitosis, abscesificación.
- **Función tiroidea:** típicamente normal, pero puede ocurrir tanto hiper- como hipotiroidismo.
- **Pruebas diagnósticas:** De elección PAAF con tinción de gram y cultivo.
- **Tratamiento:** antibióticos IV en régimen de ingreso y drenaje quirúrgico de abscesos.

2. TIROIDITIS SUBAGUDA, DOLOROSA, GRANULOMATOSA, DE CÉLULAS GIGANTES O DE QUERVAIN.

- Es la causa más frecuente de dolor en la zona tiroidea y ocurre en un 5% de los pacientes con enfermedad clínica tiroidea.
- **Etiología** probablemente vírica, puesto que frecuentemente

va precedida de infección de vías respiratorias y es más frecuente en los meses de verano, coincidiendo con el pico de incidencia de las infecciones por enterovirus. Predisposición en pacientes con HLA del tipo Bw35.

- **Clínica:** Pródromo de mialgia, febrícula, faringitis y fatiga. Luego bocio nodular, dolor cervical irradiado a oído.
- **Función tiroidea:** Fase hipertiroidismo clínico en un 50% de los pacientes, seguida de fase de hipotiroidismo y posterior normalización de la función tiroidea en más del 95% de los pacientes en un período de 6 a 12 meses. Menos de un 5% permanece con hipotiroidismo crónico. Sólo recidiva en un 2% de los pacientes.
- **Pruebas diagnósticas:** Anticuerpos antitiroideos negativos, VSG alta, PCR alta, tiroglobulina alta (dato de actividad). Gammagrafía tiroidea con captación abolida (gammagrafía “blanca” o hipocaptante), debido a la lesión tisular. Ecografía doppler con hipovascularización.
- **Tratamiento** con AAS (*Aspirina*[®], 0,5 g/6-8 h) u otros AINEs, y propranolol (*Sumial*[®], 20-60 mg/d) o atenolol (*Tenormin*[®] 25-50 mg/d). Si el dolor es intenso, puede tratarse con corticoides (Prednisona 0,5-1 mg/kg/d durante 7-10 días y disminuir gradualmente en 4-6 semanas). No están indicados los antitiroideos pues el hipertiroidismo se debe a la liberación de hormonas por los folículos lesionados.

3. TIROIDITIS INDOLORA, SILENTE O LINFOCITARIA TRANSITORIA (ESPORÁDICA Y POSTPARTO).

- Esta forma de tiroiditis de causa autoinmune es indistinguible de la forma postparto excepto por la relación de esta última con el embarazo. Representan una forma subaguda de la tiroiditis de Hashimoto (se asocian a los mismos HLA) y suponen el 1% de todos los casos de hipertiroidismo. La forma postparto ocurre en un 10-15% de las embarazadas, y en hasta un 30-50% en la DM tipo 1.
- **Clínica:** Bocio indoloro, con el patrón trifásico típico de

hipertiroidismo – hipotiroidismo – normalización de la función tiroidea en una tercera parte de los pacientes. En la esporádica es más difícil encontrar el patrón completo.

- **Función tiroidea:** fase hipertiroidismo seguida de fase de hipotiroidismo y posterior normalización de la función tiroidea. El hipotiroidismo puede ser persistente en hasta un 20% de las formas esporádicas y hasta en un 50% de las formas postparto con el tiempo.
- **Pruebas diagnósticas:** anticuerpos antitiroideos positivos, VSG normal. Gammagrafía con captación abolida (gammagrafía “blanca” o hipocaptante). En casos de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves en la forma postparto solicitar TSH-R-Ab ya que para hacer una gammagrafía hay que tomar precauciones (el I^{131} se excreta en la leche durante los 2-3 días siguientes a la prueba).
- **Tratamiento** con propranolol si la sintomatología del hipertiroidismo es importante. No están indicados los antitiroideos. En caso de hipotiroidismo tratar con levotiroxina durante 6-12 meses si presenta síntomas, deseo genésico, lactancia materna o TSH elevada durante más de 6 meses. Posteriormente, suspender para comprobar si se normaliza la función tiroidea.
- Frecuente recidiva postparto hasta un 70%. No está clara la tasa de recidivas en la forma esporádica.

4. TIROIDITIS DE HASHIMOTO O LINFOCITARIA CRÓNICA.

- Patogenia autoinmune con asociación a los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5. Más frecuente en pacientes fumadores y en regiones con exceso de ingesta de yodo. De hecho, es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las zonas yodo-suficientes (yodo urinario $>100 \mu\text{g/L}$).
- **Clínica:** Bocio indoloro y firme, simétrico y ocasionalmente abollonado. Un 10% de los pacientes con hipotiroidismo presentan glándulas atróficas, lo que representa una fase final de esta enfermedad.

- **Función tiroidea:** Puede diagnosticarse en fase eutiroidea, de hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4L normal) o de hipotiroidismo clínico. Ocasionalmente pueden presentar fases de hipertiroidismo alternando con el hipotiroidismo debido a la presencia de anticuerpos estimuladores (Hashitoxicosis).
- **Pruebas diagnósticas:** Anticuerpos antitiroideos positivos en títulos altos e infiltración linfocitaria del tiroides. De hecho los anticuerpos anti-TPO suelen estar presentes (en un 90%) a títulos muy altos, y son fijadores de complemento, produciendo citotoxicidad directa sobre los tirocitos. También aparecen positivos los anti-TG (20-50% de los pacientes). Ecografía que muestra una glándula hipoecoica.
- Una vez que aparece el hipotiroidismo el **tratamiento** es la levotiroxina oral en dosis sustitutivas. Indicación de tratamiento incluso en fase de hipotiroidismo subclínico, pues es frecuente la evolución a un hipotiroidismo franco. Si el bocio es muy grande se pueden probar dosis supresoras durante un período corto (6 meses) ya que puede disminuir en un 30% de los pacientes.
- Aunque el linfoma tiroideo es muy raro, la incidencia de éste aumenta en casi 70 veces en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. De ahí que sea obligada la PAAF de un nódulo predominante en estos pacientes.

5. TIROIDITIS FIBROSANTE, ESTRUMA O DE RIEDEL.

- Enfermedad muy rara, supone menos del 0,05% de los pacientes intervenidos de tiroides. Patogenia desconocida, puede asociarse a fibrosis retroperitoneal y mediastínica.
- **Clínica:** Bocio pétreo, por fibrosis de la glándula.
- **Función tiroidea:** Evolución a hipotiroidismo en un 25% de los casos.
- **Pruebas diagnósticas:** en un 65% de los pacientes pueden existir Acs antitiroideos positivos y se desconoce si son causa o efecto de la enfermedad. Diagnóstico diferencial con

carcinoma tiroideo (generalmente por biopsia quirúrgica).

- **Tratamiento** paliativo, con cirugía descompresiva. Se ha reportado la utilización de tamoxifeno y corticoides en esta entidad aunque con escaso beneficio.

6. TIROIDITIS POR FÁRMACOS.

AMIODARONA.

- El 37,5% del comprimido de amiodarona está compuesto de yodo, aunque también presenta efectos sobre el metabolismo tiroideo inherentes al compuesto. La molécula de amiodarona contiene dos átomos de yodo y libera unos 7.500 mg de yodo por comprimido. Dado que la ingesta de yodo en áreas suficientes es de unos 0,2-0,5 mg/d, los 7,5 mg de yodo asociados a una dosis de 200 mg de amiodarona al día, suponen una sobrecarga de yodo. Prolongada vida media debido a sus propiedades lipofílicas.
- Sujetos eutiroideos: Cambios agudos (≤ 3 meses): Incremento TSH y \downarrow T3L. Cambios crónicos: (>3 meses): TSH N, T4L \uparrow y T3L \downarrow
- **Hipotiroidismo por amiodarona:**
 - Prevalencia: 5-20%.
 - Factores de riesgo: sexo femenino y autoinmunidad tiroidea.
 - Aparición a los 6-12 meses del inicio del tratamiento.
 - No es imprescindible la suspensión del tratamiento con amiodarona.
 - Tratamiento: Levotiroxina (comenzar con dosis bajas). Si se suspende amiodarona reevaluar a los 6 meses la necesidad de tratamiento salvo pacientes sintomáticos o embarazadas en las que se indica tratamiento con levotiroxina con reevaluación posterior.
- **Hipertiroidismo inducido por amiodarona: ver tabla.**
Si no hay respuesta a uno de los tratamientos (antitiroideos o prednisona) añadir el otro ante la posibilidad de formas de patogenia mixta. En caso de fracaso terapéutico se debe plantear tiroidectomía total.

TIROTOXICOSIS POR AMIODARONA		
	TIPO I (inducido por yodo)	TIPO II (tiroiditis)
Patología tiroidea previa	BMN, Graves, déficit yodo.	No habitualmente.
Duración tratamiento amiodarona	<2 años.	>2 años.
Gammagrafía tiroidea	Hiper, normo o hipocaptación.	Hipocaptación.
Gammagrafía con Tc-sestamibi	Hiper o normocaptación.	Hipocaptación.
Eco-doppler	Aumento vascularización.	Descenso vascularización o normal.
Tratamiento	Antitiroideos. Perclorato.	Corticoides. Contrastes yodados.

- **Prevención y seguimiento** de pacientes tratados con amiodarona: Perfil tiroideo y antiTPO basalmente. Perfil tiroideo a los 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses.
- **Manejo terapéutico:**
 - El hipotiroidismo por amiodarona es más frecuente en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos de base. Se recomienda la realización de unos niveles de hormonas tiroideas y anticuerpos antes de la administración del fármaco. El tratamiento del hipotiroidismo se realiza con levotiroxina (aunque pueden requerir una dosis un poco mayor que la habitual debido a la inhibición de la desyodación periférica de la T4) y la amiodarona se puede seguir administrando para controlar la arritmia.
 - Tirotoxicosis tipo I: Se debe a la sobrecarga de yodo, es más frecuente en pacientes con enfermedades tiroideas de base como el bocio multinodular. La gammagrafía suele ser

hipocaptante aunque en zonas yodo-deficientes puede ser normo o levemente hipercaptante. La ecografía doppler del tiroides muestra hipervascularización y el tratamiento se realiza con antitiroideos (metimazol 30-40 mg/d). Se puede asociar perclorato potásico en dosis de 1 g/d o inferiores durante 2-6 semanas, vigilando la toxicidad renal y de la médula ósea del fármaco. El tratamiento con litio también ha sido propuesto, aunque existe escasa evidencia de su eficacia. En caso de no responder se puede plantear el tratamiento con I-¹³¹ si existe captación en la glándula.

- Tirotoxicosis tipo II: Se debe a la toxicidad directa sobre el tiroides que produce una tiroiditis con niveles de tiroglobulina y de IL-6 elevados. La gammagrafía es siempre hipocaptante y la ecografía doppler muestra una hipovascularización. Se trata con corticoides en dosis altas (0.5-0.7 mg/kg/d). Los contrastes yodados (ácido yopanoico) pueden ser de utilidad, especialmente de cara a normalizar las concentraciones de T3 en pacientes que vayan a ser sometidos a tiroidectomía total. Se administraría ácido yopanoico (*Colegraf*[®]) 1 g/d desde 1-3 semanas antes hasta 7-10 días después de la intervención.
- En caso de dudas en el diagnóstico diferencial entre estos dos tipos se deben asociar corticoides con antitiroideos.
- La retirada de la amiodarona en caso de hipertiroidismo no debe plantearse si dicho fármaco es necesario para tratar la arritmia del paciente. Si fuera posible, suspender en la tirotoxicosis tipo I, siempre que previamente se haya controlado la hiperfunción tiroidea con antitiroideos. En la tipo II no es precisa su suspensión. Además la amiodarona es un fármaco lipofílico y tarda tiempo en eliminarse del organismo. Recordar también la contraindicación del tratamiento con betabloqueantes asociado a la amiodarona por el riesgo de producir bloqueos de conducción graves.

TIROIDITIS POR INTERFERÓN- α E IL-2.

- La afectación autoinmune tiroidea por estos fármacos ocurre en un 15% de pacientes sin anticuerpos antitiroideos

positivos previamente.

- Puede producirse hipotiroidismo, hipertiroidismo tipo Graves (IL-2) o tiroiditis destructiva (INF α).
- El hipotiroidismo se trata con levotiroxina.
- El hipertiroidismo tipo Graves se trata con antitiroideos.
- El hipertiroidismo tipo tiroiditis con beta-bloqueantes y AINEs o corticoides.
- El INF α o la IL-2 se pueden seguir administrando para tratar la enfermedad de base.
- Tras suspensión del tratamiento incremento del riesgo de disfunción tiroidea autoinmune en el futuro.

LITIO.

- La presencia de bocio e hipotiroidismo transitorio aparecen hasta en el 30% de los pacientes tratados con litio.
- El hipotiroidismo permanente es menos frecuente y se asocia con la presencia de autoinmunidad positiva, radiación cervical o ingestas de yodo.
- El tratamiento del hipotiroidismo se realiza según pautas habituales. No es necesario suspender el tratamiento.
- La prevalencia de hipertiroidismo es menos frecuente (1,5-2,5%) y se ha descrito en el seno de tiroiditis, enfermedad de Graves y nódulos autónomos.
- Evaluar función tiroidea y autoinmunidad previo al inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses.

INHIBIDORES DE LA TIROSIN-QUINASA (ITK)

- Son fármacos empleados en distintos tipos de tumores metastásicos.
- Se ha descrito la existencia de tiroiditis destructivas con sunitinib.
- El efecto secundario más frecuente sobre el tiroides es la aparición de hipotiroidismo, especialmente con sunitinib (36-46%), aunque también con otros ITK (sorafenib, imatinib, vandetanib).
- Se recomienda control de función tiroidea al inicio del tratamiento y de forma periódica mientras se mantenga el tratamiento.

- En pacientes que toman levotiroxina, requieren un incremento de la dosis del 30-50% de su dosis habitual (sobre todo con sunitinib).

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118(7): 706-14.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2529-2535.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22(2):240-54.
- Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55(4):501-8.
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001; 22(5):605-630.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, Kloos RT. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid.* 2010; 20:247-255
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348 (26):2646-55.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OF, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011; 21(10): 1081-1125.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL CALCIO: INTRODUCCIÓN

García G

- Los niveles plasmáticos normales de calcio total se consideran entre 8,8 y 10,3 mg/dl (2,2-2,6 mmol/L o 4,4-5,2 mEq/L).
- Un 40% del calcio va unido a proteínas (principalmente albúmina), un 15% a otras sustancias (sulfato, fosfato y citrato) y un 45% circula libre siendo la fracción biológicamente activa (calcio iónico).
- Los valores normales de calcio iónico se sitúan entre 4,6 y 5,1 mg/dl, y es importante recordar la equivalencia: 1 mMol = 2 mEq/l = 4 mg/dl de calcio.
- Los principales reguladores de la calcemia son: la concentración plasmática de fosfato, la hormona Paratiroidea y la vitamina D.
- El calcio total se debe corregir en función de la concentración de albúmina o de proteínas totales, mediante las fórmulas: a) (albúmina ideal - albúmina real x 0,8) + calcio total real; b) calcio total real / (0,6 + proteínas totales/18,5).
- La **hormona Paratiroidea** (PTH) es un polipéptido secretado por las glándulas paratiroides que regula la concentración plasmática de calcio y el metabolismo óseo. Aumenta la reabsorción del calcio en el riñón y en el duodeno. Las variaciones en la calcemia son detectadas por una proteína específica sensible al calcio que se encuentra en la membrana de las células paratiroides. En el hueso, concentraciones elevadas de PTH de forma mantenida ejercen un efecto catabólico, mientras que una secreción intermitente tiene una acción anabólica.
- La PTH también interviene en el equilibrio del fósforo: aumenta su reabsorción en el intestino y en el hueso, y la excreción a nivel renal. El balance final tiende a disminuir la concentración sérica de fosfato.
- La secreción de PTH está básicamente regulada por la calcemia (concentraciones altas inhiben su secreción; concentraciones bajas la estimulan) y por la vitamina D y sus metabolitos.

SITUACIONES EN LAS QUE EL CALCIO TOTAL NO ES UN BUEN INDICADOR DEL CALCIO IÓNICO

1. Calcio total alterado con calcio iónico normal:

- *Hipoalbuminemia*: la [calcio total] disminuye 0,8 mg/dl por cada descenso de 1,0 g/dl de la [albúmina].
- *Mieloma múltiple*: se produce una marcada elevación del calcio total a expensas de la fracción unida a proteínas, sin alterar la fracción iónica.

2. Calcio iónico alterado con calcio total normal:

- *Alcalosis respiratoria*: aumenta la afinidad del calcio por la albúmina. El calcio iónico disminuye 0,16 mg/dl por cada aumento de 0,1 en el pH.
- *Hiperparatiroidismo normocalcémico*: la PTH disminuye la afinidad del calcio por la albúmina, elevando el calcio iónico a expensas de la fracción unida a proteínas.
- *Hiperfosfatemia aguda*: aumenta la fracción unida a proteínas disminuyendo la iónica.

- Existen 2 tipos de receptores celulares para la PTH: el *tipo 1* se localiza en el hueso, el riñón y el intestino y controla la calcemia. El *tipo 2* se encuentra en el cerebro y en el intestino y se desconoce su función.
- La **vitamina D3** (*colecalfiferol*) es una vitamina liposoluble que procede de la dieta y de la conversión cutánea del 7-dehidrocolesterol por acción de la radiación ultravioleta. El anciano, pacientes hospitalizados y aquellos que viven en países nórdicos obtienen la mayor parte de vitamina D de las fuentes dietéticas. La vitamina D (D2 o D3) es rara en los alimentos. Las principales fuentes de vitamina D son los productos lácteos enriquecidos, la yema de los huevos y aceites de pescado y los productos de cereales enriquecidos. La vitamina D proporcionada por las plantas se encuentra en forma de vitamina D2 (ergocalciferol), mientras que la proporcionada por los animales en forma de D3.
- En el hígado se transforma en 25-hidroxicolecalciferol (*calcidiol*) y en el riñón en 1, 25-dihidroxicolecalciferol

(*calcitriol*), que es su forma activa. Este último paso requiere la presencia de PTH.

- El calcitriol también se sintetiza en los macrófagos y en los linfocitos derivados del timo (lo que explica la hipercalcemia que se observa en las enfermedades granulomatosas y en algunos linfomas).
- Las principales funciones del calcitriol son asegurar la disponibilidad de calcio y fosfato para la formación de hueso y evitar la hipocalcemia y la hipofosfatemia. Actúa a nivel intestinal y renal aumentando la reabsorción de calcio y fosfato. Inhibe la producción y liberación de PTH, evitando una respuesta excesiva de la PTH a la hipocalcemia.

HIPERCALCEMIA

García G

Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia tumoral, representando más del 90% de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA

1. Hipercalcemia mediada por PTH:
 - Hiperparatiroidismo primario.
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna.
 - Hiperparatiroidismo familiar:
 - Hiperparatiroidismo familiar aislado.
 - Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I.
 - Neoplasia Endocrina Múltiple tipo IIa.
 - Síndrome de Hiperparatiroidismo-Tumor de mandíbula.
 - Hiperparatiroidismo terciario (hipercalcemia secundaria a sobreproducción de PTH inducida por la uremia).
 - Tumores productores de PTH ectópica.
2. Hipercalcemia tumoral.
3. Hipercalcemia mediada por vitamina D:
 - Intoxicación por vitamina D.
 - Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, lepra, coccidiomicosis, candidiasis, enfermedad del arañazo de gato, silicosis, beriliosis, enfermedad de Wegener.
4. Fármacos: tiazidas, litio, intoxicación por vitamina A, estrógenos y antiestrógenos en el tratamiento del cáncer de mama, aminofilina intravenosa.
5. Endocrinopatías: hipertiroidismo, feocromocitoma, insuficiencia suprarrenal, VIPoma, acromegalia.
6. Miscelánea:
 - Síndrome de leche-alcalinos en hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica.
 - Intoxicación por aluminio (pacientes en diálisis crónica).
 - Inmovilización prolongada.
 - Nutrición parenteral.

1. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPP).

- Es un trastorno muy frecuente en la población general y se caracteriza por hipercalcemia persistente secundaria a la excesiva producción de PTH por las glándulas paratiroides. Es la 1ª causa de hipercalcemia en el medio extrahospitalario.
- El 75% de los casos ocurren en mujeres y la edad media al diagnóstico es de 55 años. Es un trastorno raro en niños. Su incidencia anual se estima en torno a 0,1-0,3/1000 habitantes

ETIOLOGÍA.

- *Adenoma paratiroideo solitario*: representa el 85% de los casos. Se trata de tumores monoclonales u oligoclonales. Los genes implicados se han identificado en muy pocos casos. Se ha asociado con el gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y el gen de la ciclina D1 (CCND1).
- *Hiperfunción de varias glándulas*: representa el 15% de los casos y abarca la hiperplasia poliglandular, los adenomas múltiples y la hiperfunción policlonal.
- *Carcinoma paratiroideo*: entidad muy rara, que representa <1% de los casos.
- El 80% de los HPP se presentan de *forma esporádica*. El resto se asocia a trastornos hereditarios, como el MEN tipo 1, el MEN tipo 2 y el Síndrome de Hiperparatiroidismo-Tumor de Mandíbula (trastorno muy raro, de herencia autosómica dominante, provocado por una mutación en el cromosoma 1q24 y que se caracteriza por hiperparatiroidismo, fibromas de mandíbula, quistes y hamartomas renales y tumor de Wilms).
- Se debe sospechar la asociación de HPP con MEN cuando exista historia familiar de hipercalcemia o de neoplasias endocrinológicas o si el HPP aparece en un sujeto joven.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo la hipercalcemia

un hallazgo casual. De todos modos, más del 50% de los pacientes refieren síntomas inespecíficos como cansancio y debilidad.

- *Manifestaciones renales:* cerca del 20% de los pacientes presenta *nefrolitiasis*, asociada a hipercalciuria y a la formación de cálculos de oxalato cálcico (aunque, sólo el 5% de los enfermos con litiasis renal cálcica presentan HPP). Son más raras la insuficiencia renal crónica, la nefrocalcinosis y la diabetes Insípida nefrogénica por resistencia tubular a la ADH.
- *Manifestaciones óseas:* la hipersecreción mantenida de PTH provoca una *osteopenia* difusa en la cuarta parte de los pacientes con HPP, que se asocia a un aumento del riesgo de fracturas en huesos largos y vértebras. Después de la intervención quirúrgica mejora la DMO, sobre todo, en el primer año en la columna, en el segundo en la cadera y no cambia en los no operados. La *osteítis fibrosa quística* ha disminuido en la actualidad gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos; los signos radiológicos clásicos comprendían: resorción subperióstica en la cara radial de la 2ª falange, resorción de falanges distales, cráneo “en sal y pimienta”, erosión distal de las clavículas, quistes óseos.
- *Manifestaciones gastrointestinales:* estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, úlcera péptica o pancreatitis aguda.
- *Manifestaciones neuro-psicológicas:* no son específicos y se presentan como debilidad en miembros inferiores, astenia, somnolencia, dificultad para la concentración y depresión leve. Es difícil evaluar su reversión tras la cirugía.
- *Manifestaciones cardiovasculares:* la hipertensión arterial es más frecuente que en la población general, pero no se ha podido establecer causa-efecto entre ambas entidades.
- *Manifestaciones en relación con el nivel de hipercalcemia:* poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento, acortamiento de intervalo QT y queratopatía en banda.
- *Tormenta hiperparatiroidea:* es una crisis hipercalcémica

grave amenazante para la vida, que cursa con confusión, coma y parada cardíaca. Se desconocen los factores desencadenantes, pero se ha relacionado con sangrado dentro del adenoma, deshidratación o situación de estrés. Debe tratarse con corrección rápida de la hipovolemia y plantearse paratiroidectomía con urgencia, ya que es una situación médica grave. Se pueden administrar también fármacos como furosemida, pamidronato y zoledronato.

DIAGNÓSTICO.

- El diagnóstico se realiza frecuentemente con el hallazgo de niveles de PTH elevados o en rango normal pero inapropiadamente altos para la hipercalcemia que presenta el paciente.
- Una muestra aislada de calcio elevado debe ser repetida para confirmar la hipercalcemia.
- Es preciso descartar que la hipercalcemia sea secundaria a fármacos: diuréticos tiazídicos y litio (si es posible, retirar esta medicación y revalorar al paciente en 3 meses).
- Otros hallazgos analíticos son la hipofosforemia, la hipercalciuria y la acidosis metabólica.
- Existen presentaciones atípicas que incluyen diferencias en los niveles de calcio, desde el hiperparatiroidismo normocalcémico hasta casos de hipercalcemia severa.
- El hiperparatiroidismo normocalcémico es otra entidad recientemente descrita, que se caracteriza por la presencia de niveles de calcio normales con niveles persistentemente elevados de PTH sin otra causa que lo justifique (insuficiencia renal, malabsorción, hipercalciuria, déficit vitamina D, etc). Su frecuencia, historia natural y manejo óptimo se desconoce y no se han establecido pautas de tratamiento médico o quirúrgico.
- Solicitar:
 - *calcio plasmático* y su *fracción ionizada*,
 - *fósforo plasmático*,
 - *PTH*: se determina mediante IRMA. Rango de normalidad: 10-65 pg/ml. La PTH está ligeramente aumentada en los

afro-americanos y en los ancianos.

- Una vez hecho el diagnóstico, solicitar:
 - 1) densitometría ósea,
 - 2) calcio en orina de 24 horas (diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar),
 - 3) monitorización de función renal,
 - 4) 25-OH-vitamina D: corregir el déficit si existe,
 - 5) el screening de cálculos renales no está indicado si no existen antecedentes de litiasis renal.
- Las pruebas de imagen no son útiles para el diagnóstico, sin embargo se utilizan de rutina para localización preoperatoria de las glándula afectas. Si no se va hacer cirugía, no son necesarias. La *ecografía tiroidea* y la *gammagrafía con Tecnecio-99 sestamibi* son las técnicas de localización más usadas. Utilizadas en combinación, tienen una gran sensibilidad de predicción para localizar adenomas (75-95%). También pueden detectarse mediante TAC o RM.

TRATAMIENTO.

- **El único tratamiento curativo es la cirugía.** En manos expertas, el éxito es de un 90-95% con una morbilidad y mortalidad bajas.
 - La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con HPP sintomáticos o con complicaciones. La paratiroidectomía es un tratamiento efectivo que cura la enfermedad, disminuye el riesgo de litiasis renal, mejora la DMO y puede reducir el riesgo de fractura y modestamente mejora algunos parámetros de calidad de vida. Además, los defensores de la cirugía argumentan que muchos pacientes no tratados pierden el seguimiento en 5-10 años y el coste de las visitas y las pruebas realizadas superan el coste de la cirugía.
 - La operación estándar consiste en la exploración intraoperatoria de las 4 glándulas paratiroides con extirpación de las patológicas. En caso de hiperplasia se realiza paratiroidectomía total con autoimplante en antebrazo o esternocleidomastoideo.

- Se tiende a realizar *paratiroidectomía* mínimamente invasiva. La operación se lleva a cabo en adenomas solitarios que han sido localizados mediante Tecnecio-99 sestamibi. Mediante anestesia local, se extirpa la glándula patológica sin explorar las restantes. Durante la operación se determinan los niveles de PTH antes y después de la extirpación. Si el descenso de PTH es mayor del 50% la operación ha terminado, en caso contrario es preciso realizar una exploración completa del cuello.
- Un 5-10% de los pacientes operados presenta HPP persistente o recurrente tras la primera cirugía. En ellos se debe intentar localizar la lesión antes de una nueva cirugía, si es posible con técnicas no invasivas. Dentro de las técnicas invasivas tenemos la arteriografía, muestreo venoso selectivo, ecografía intraoperatoria o determinación intraoperatoria de PTH. Deben ser remitidos a centros de referencia.
- Dado que el HPP se trata de una enfermedad crónica, en general no grave, con posibles complicaciones tardías, existe controversia en la indicación de cirugía en pacientes asintomáticos. A continuación se expone el consenso alcanzado por el Grupo de Trabajo de Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (Febrero 2009).

INDICACIONES DE CIRUGÍA DEL HPP EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

1. Calcio sérico mayor de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad.
2. Reducción del aclaramiento de creatinina <60 ml/min.
3. Densidad ósea en columna lumbar, cadera y radio distal inferior en más de 2,5 desviaciones estándar a la media ajustada por pico de masa ósea (t-score<-2,5) o fractura por fragilidad previa.
4. Edad inferior a 50 años.

- La presencia de síntomas neuro-psicológicos o historia previa de menopausia precoz en pacientes sin ninguno de los anteriores criterios pueden ser indicación de cirugía dependiendo de cada caso particular.
- **Los pacientes que no se someten a cirugía** deben ser valorados periódicamente para evaluar la posible progresión e indicación quirúrgica.

Se les debe recomendar:

- Evitar factores que pueden agravar la hipercalcemia como tratamiento con litio o tiazidas, depleción de volumen, inactividad o reposo en cama prolongado y dieta muy rica en calcio (>1000 mg/día)
- Favorecer ejercicio físico
- Hidratación abundante para minimizar el riesgo de nefrolitiasis
- Mantener ingesta moderada de calcio (1000 mg/día). Una dieta pobre en calcio puede favorecer el aumento de PTH y agravar la enfermedad renal.
- Mantener suficiente aporte de vitamina D (400-600 UI al día).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HPP ASINTOMÁTICO QUE NO SE SOMETEN A CIRUGÍA

Calcio sérico	Anualmente.
Calciuria 24 horas	No se recomienda.
Aclaramiento Creatinina (orina 24 h)	No se recomienda.
Creatinina sérica	Anualmente.
Densitometría ósea	Cada 1-2 años.
Rx abdominal (±ecografía)	No se recomienda.

Tratamiento farmacológico:

- **BIFOSFONATOS** (alendronato): inhiben la resorción ósea y aumentan la densidad ósea en la columna lumbar y cadera pero los niveles de calcio no varían. Puede ser el tratamiento de elección, particularmente en pacientes con osteopenia que no tengan indicación quirúrgica.

- CINACALCET (Mimpara®): es un modulador alostérico de los CaRS que ha demostrado eficacia y seguridad para controlar los valores séricos de calcio y reducir los valores de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo. Indicado en casos en los que el paciente rechaza cirugía, está contraindicada o fracasa tras repetidos intentos. No se puede considerar un equivalente médico de la paratiroidectomía, ya que no es permanente y no mejora significativamente la DMO.
- VITAMINA D: en sujetos con niveles de 25-OH vitamina D por debajo de 20 mg/dl, es conveniente suplementar con precaución (400-600 IU/día).
- Los *estrógenos* aumentan la densidad ósea en las mujeres postmenopáusicas, pero con escaso efecto para el control de la calcemia en el HPP. Además, son bien conocidos los riesgos que asocian, por lo que no están indicados
- En caso de *hipercalcemia sintomática grave*, el tratamiento consiste en hidratación intravenosa con suero salino, bifosfonato y, en algunos casos, diálisis.

2. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR BENIGNA (HHF).

- Trastorno hereditario con herencia autosómica dominante. Se debe a una insensibilidad de las glándulas paratiroides a la calcemia, secundaria a una mutación heterocigota en el gen del receptor sensible al calcio (*CASR*).
- Se caracteriza por hipercalcemia de larga evolución con excreción renal de calcio normal y niveles de PTH elevados o inapropiadamente normales para los niveles de calcio. Los valores deben repetirse 2 o 3 veces, por las variaciones biológicas y analíticas, sobre todo en valores limítrofes.
- La determinación de la excreción de calcio renal se caracteriza por una gran variación intraindividual e interindividual, lo que hace que resulte poco útil como prueba diagnóstica. Típicamente, la excreción de calcio en 24 horas es <200 mg/día. Conviene excluir otros factores que causen hipocalciuria como el déficit de vitamina D y/o

muy bajo aporte de calcio, insuficiencia renal moderada y tratamiento con tiazidas o litio.

- Para el diagnóstico, mejor que la calciuria, se prefiere el cálculo del Aclaramiento Calcio/Creatinina que corresponde a la excreción fraccional de calcio: $\text{Aclaramiento Ca/Cr} = (\text{Ca orina } 24 \text{ h} \times \text{Cr sérica}) / (\text{Ca sérico} \times \text{Cr orina } 24 \text{ horas})$. El Aclaramiento Calcio/Creatinina es $<0,01$ (En HPP es típicamente $>0,02$). La interpretación de valores entre 0,01 y 0,02 es incierta y son necesarios nuevos instrumentos diagnósticos, como las pruebas genéticas (*gen CASR*).
- La HHF es un diagnóstico diferencial importante en la hipercalcemia, sobre todo si se sospecha un HPP, ya que la HHF puede simular un HPP, pero en cambio difiere notablemente en que no está indicado el tratamiento quirúrgico. En la HHF la hipercalcemia persiste tras la paratiroidectomía.
- Historia familiar de hipercalcemia con hipercalciuria e incluso paratiroidectomías no curativas o presencia de hipercalcemia en niños ayuda al diagnóstico. Incluso si la historia familiar es negativa, no excluye el diagnóstico. Si se sospecha, conviene realizar screening en familiares del probando, ya que la penetrancia es alta y suele cursar de forma asintomática.
- En los casos homocigóticos, se produce el *HIPERPARATIROIDISMO GRAVE NEONATAL* que es un trastorno letal, con calcio $>16 \text{ mg/dl}$ y que requiere una paratiroidectomía de emergencia.

3. HIPERCALCEMIA TUMORAL.

- La hipercalcemia es la alteración metabólica más común asociada a enfermedades neoplásicas. Se presenta en un 10-20% de los pacientes oncológicos.
- Representa la primera causa de hipercalcemia en el medio hospitalario. Se traduce a menudo en un mal pronóstico, ya que refleja la correlación de esta anomalía con el estadio avanzado del cáncer.

HIPERCALCEMIA POR TIPO DE CÁNCER Y FRECUENCIA

- Pulmón: 27.3%.
- Mama: 25.7%
- Mieloma múltiple: 7.3%.
- Cabeza y cuello: 6.9%.
- Primario desconocido 4.7%.
- Linfoma/leucemia: 4.3%.
- Renal: 4.3%.
- Gastrointestinal: 4.1%.

PATOGENIA.

- *Hipercalcemia osteolítica local*: 20% de casos. Secundaria a la destrucción ósea directa por el tumor, ya sea primario o metastático. Tumores más frecuentes: mieloma múltiple y cáncer de mama metastásico.
- *Hipercalcemia humoral*: aumento de reabsorción ósea por la acción de distintos factores humorales secretados por las células neoplásicas. El más frecuente, el péptido similar a PTH (PTHrp), que ejerza acciones hipercalcémicas e hipofosfáticas similares a la PTH. Ejemplos: cáncer de mama, pulmón y linfomas no Hodgkin.
- *Hipercalcemia por producción tumoral de calcitriol*: (<1% de casos) en las enfermedades linfoproliferativas, de forma similar a lo que ocurre en las enfermedades granulomatosas.

FACTORES POTENCIADORES.

- La inmovilización prolongada: por incrementar la resorción de calcio a nivel óseo.
- La deshidratación y todas las situaciones que la favorezcan, como los vómitos.
- La terapia hormonal (estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, progestágenos) que pueden precipitar la hipercalcemia.
- Distintos fármacos que interfieren con la regulación de la calcemia: tiazidas, sales de litio, digoxina, vitamina A, vitamina D, calcio exógeno, tamoxifeno.

DIAGNÓSTICO.

- Los síntomas dependen del nivel de calcio alcanzado (habitualmente la sintomatología aparece con calcemia $>11,5$ mg/dl) y la rapidez de instauración. Los pacientes presentan con frecuencia vómitos, deshidratación, acortamiento del intervalo QT, anorexia, somnolencia, confusión e incluso coma.
- *Calcio total y calcio iónico.* En el mieloma múltiple, debido a la hipersecreción de paraproteínas, el cálculo del calcio iónico no es posible mediante fórmulas.
- En los pacientes con hipercalcemia y enfermedad maligna se debe determinar tanto la *PTH* como la *PTHrp*.
- *Vitamina D:* suprimida por la hipercalcemia, salvo en los tumores productores de calcitriol.

TRATAMIENTO.**1. Restablecimiento del volumen extracelular:**

- *Suero Salino 0,9%* de 2500 a 4000 ml/día. Al principio 1000-2000 ml en las 2 primeras horas, seguido de 200-300 ml/h. Conseguir balance positivo de al menos 2 litros/día. Monitorizar diuresis y presión venosa central. Reposición de potasio y magnesio según se precise. (En caso de estar contraindicada la sobrecarga de volumen, plantear la hemodiálisis).
- No se recomienda la adición de furosemida para fomentar la calciuresis, dada la escasa evidencia clínica que respalda su uso en este contexto. Si se usa es imprescindible la monitorización de potasio cada 6-12 horas. Si más de 10 horas de tratamiento, monitorizar también el magnesio.
- Reposición de pérdidas:
 - magnesio 15 mg/hora de solución iv (*Sulmetín Iny Venoso*®),
 - potasio 10-20 mEq por cada litro de salino infundido.

- 2. Calcitonina:** 4-8 UI/kg sc o im, repitiendo cada 6-12 h. Su acción comienza a las 2-3 horas. Se reserva para los casos de hipercalcemia grave (Ca >15 mg/dl). La

administración de calcitonina intranasal no es eficaz. Su efectividad se potencia con el uso de glucocorticoides. Inconveniente: taquifilaxia en 48 horas. La combinación de la acción duradera del bifosfonato con la acción rápida de la calcitonina reduce los niveles séricos de calcio de forma más rápida y duradera que cualquiera de los dos productos solos.

3. **Bifosfonatos:**

- *Ácido zoledrónico (Zometa[®], Aclasta[®]):* es el más eficaz y el que se emplea en la actualidad, con posible efecto antitumoral. Infusión de 4 mg i.v. a pasar en 15 minutos. En comparación con pamidronato fue superior en tasa de respuesta, el tiempo hasta la normalización del calcio y duración de la respuesta. Se debe monitorizar la función renal antes y después de la infusión. Puede aparecer hipocalcemia post tratamiento que generalmente es leve y sin repercusión clínica, pero que hay que monitorizar e implantar terapia sustitutiva, si se produce.
- *Pamidronato disódico (Linoten[®], Aredia[®], amp. de 15, 30, 60 y 90 mg):* menos potente que el anterior, debe diluirse para su infusión en una solución libre de calcio (SSF 0,9% o SG 5%) y administrarse de forma lenta. La velocidad de infusión no debe de exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min) y la concentración en la solución no debe sobrepasar de 90 mg/250 ml. Normalmente se administra una dosis única de 90 mg en 2-3 horas en 250 ml. No repetir dosis hasta pasados 7 días. En pacientes con mieloma múltiple y pacientes con hipercalcemia inducida por tumor, se recomienda no exceder de 90 mg en 500 ml durante 4 horas. En general, se administran: 30 mg si calcio <12; 60 mg si calcio entre 12-13,5; 90 mg si calcio >13,5.
- *Clodronato disódico (Bonefos[®]):* una ampolla de 300 mg en 500 ml de SSF 0,9% o SG 5% a pasar en 2-6 horas. Dosis de 5 mg/kg/día siempre que el calcio sérico >12 mg/dl. Se mantiene el tratamiento iv durante 3 días consecutivos.

Cuando se ha normalizado la calcemia, se pasa a vía oral: 800 mg/12 horas. Sustituido por bifosfonatos más potentes.

4. **Corticoides:** eficaces en la hipercalcemia secundaria a neoplasias osteolíticas, intoxicación por vitamina D y enfermedades granulomatosas.
 - *Metilprednisolona:* bolo inicial de 1 mg/kg, seguido de 20 mg/6 h iv.
 - *Prednisona:* 40-60 mg/día vía oral.

5. **Otros tratamientos:** *mitramicina* y *nitrate de galio*, antineoplásicos que han dejado de recomendarse por sus efectos adversos. *Hemodiálisis* en casos de máxima gravedad en las que es necesaria una rápida normalización del calcio. *Denosumab*, anticuerpo monoclonal dirigido al RANKL, está en un ensayo clínico en fase II para esta indicación.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Bringham FR. Hormones and disorders of mineral metabolism. 11th Ed. Williams Textbook of Endocrinology (Ed) Saunders. Philadelphia 2008, p. 1215.
- Gómez Sáez JM. Manifestaciones clínicas y formas asintomáticas del hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(Supl 1):8-13.
- Bilezikian JP. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2):335.
- El-Hajj Fuleihan G. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Up To Date* 2012.
- Clines GA. Mechanism and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(6):339.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558.
- Christensen SE et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(6):359.

HIPOCALCEMIA

García G

1. ETIOLOGÍA.**PRECIPITACIÓN EXTRAVASCULAR DEL CALCIO IÓNICO:**

- *Hiperfosfatemia aguda* (fracaso renal, administración de fosfatos, rabdomiolisis, lisis tumoral): causa hipocalcemia aguda al provocar depósito de calcio en el hueso.
- *Pancreatitis aguda*: provoca hipocalcemia por formación de jabones cálcicos en la cavidad abdominal.
- *Metástasis osteoblásticas*: típicas del cáncer de mama y de próstata.
- *Síndrome del "hueso hambriento"*: depósito de calcio en el hueso que sucede en algunos casos de hiperparatiroidismo primario (HPP) tras la paratiroidectomía (también se ha descrito tras la tiroidectomía del hipertiroidismo o dañarse las paratiroides accidentalmente).

PRECIPITACIÓN INTRAVASCULAR DEL CALCIO IÓNICO:

- *Sustancias quelantes del calcio libre*: citrato (se utiliza como anticoagulante de la sangre almacenada; importancia en las transfusiones de plasma o suero en pacientes con insuficiencia hepática o renal), foscarnet, EDTA (ácido edético: quelante del calcio y del plomo).
- *Acidosis láctica* (situaciones de shock o sepsis): el lactato actúa como quelante del calcio.
- *Alcalosis metabólica o respiratoria aguda*: el aumento del pH favorece la unión del calcio a la albúmina. La alcalosis respiratoria crónica produce hipocalcemia por resistencia a la PTH.

PÉRDIDAS RENALES DEL CALCIO IÓNICO: el aumento de la excreción renal de calcio sólo produce hipocalcemia en situaciones donde no se produce una elevación compensatoria de la PTH (p. e. paciente con hipoparatiroidismo en tratamiento con diurético de asa).

ALTERACIONES DE LA PTH:

• **Hipoparatiroidismo adquirido:**

- Post-quirúrgico: es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo. Puede ocurrir tras la cirugía de las paratiroides, del tiroides o en cualquier otra operación cervical. El hipoparatiroidismo resultante puede ser transitorio, definitivo o intermitente.
- Autoinmune: como parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo I, caracterizado por candidiasis en la infancia, que se sigue de hipoparatiroidismo y más tarde de insuficiencia adrenal en la adolescencia. Herencia autosómica recesiva, mutación en el gen AIRE. Cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y calcitriol y PTH bajos.
- Afectación de las glándulas paratiroides por enfermedades infiltrativas: granulomas, metástasis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis.
- Afectación de las glándulas paratiroides por enfermedades infiltrativas: granulomas, metástasis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis.
- Radiación de las glándulas paratiroides (p.e. tras la administración de Iodo 131).

• **Hipoparatiroidismo congénito:**

- Hipocalcemia autosómica dominante: por mutación del gen del receptor de calcio, se caracteriza por hipocalcemia ligera-moderada, excreción urinaria de calcio elevada y PTH ligeramente disminuida.
- Síndrome de DiGeorge: agenesia de las glándulas paratiroides por desarrollo incompleto de los arcos branquiales, que se acompaña de hipoplasia tímica, malformaciones cardíacas y faciales y alteraciones en el desarrollo psicomotriz. Se debe a una delección en el brazo corto del cromosoma 22. (Se ha descrito la agenesia aislada de las glándulas paratiroides en una familia por afectación del cromosoma 6).
- Hipoparatiroidismo familiar por mutación en el gen de la PTH, resultando una molécula defectuosa. Herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X.

- **Pseudohipoparatiroidismos:** defectos genéticos en el sistema de la adenilato ciclasa del receptor para PTH.
 - *Tipo 1a:* por mutación en la subunidad α de la proteína estimuladora de la unión del nucleótido guanina ($Gs\alpha$). Herencia autosómica dominante. Los pacientes presentan talla corta, cara redondeada y braquidactilia (*Osteodistrofia hereditaria de Albright OHA*). Cursa con hipocalcemia (la tetania suele ser el primer signo de presentación), hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario. Existe resistencia a otras hormonas: TSH, gonadotropinas y glucagón. El *pseudo-pseudohipoparatiroidismo* es un término que se utiliza para referirse a la anomalía en los individuos con OHA pero con parámetros bioquímicos normales. Los pacientes con pseudo-pseudo se encuentran entre los familiares de Pseudo-HP tipo 1 e invariablemente heredan el gen anormal $Gs\alpha$ encontrado en sus familiares con resistencia a la PTH. Cuando los pacientes heredan el gen mutado $Gs\alpha$ del padre, desarrollan pseudo-pseudo HP; cuando heredan el gen mutado de la madre, desarrollan pseudo-HP. Este patrón se denomina impronta genética.
 - *Tipo 1a con pubertad precoz:* por mutación termosensible de la proteína $Gs\alpha$. La proteína es inactiva a temperatura corporal, pero estable a 32°C, por lo que en los testículos no hay resistencia a las gonadotropinas.
 - *Tipo 1b:* cursa con hipocalcemia pero sin malformaciones óseas. Se ha sugerido que la resistencia a la PTH sólo aparece a nivel renal.
 - *Tipo 2:* hipocalcemia con fenotipo normal. Excreción urinaria de AMPc aumentada. Posible resistencia intracelular al AMPc.
- **Alteraciones del metabolismo del magnesio:**
 - Hipomagnesemia ($Mg < 0,8$ mEq/l): provoca resistencia a la PTH y disminución de su secreción. Principales causas: malabsorción, alcoholismo crónico, sueroterapia intravenosa prolongada, fármacos (cisplatino, aminoglucósidos). La hipocalcemia no puede ser corregida con la administración de calcio, DEBEN RECIBIR MAGNESIO.

- Hipermagnesemia (Mg >5 mEq/l): produce hipocalcemia por la supresión de la secreción de PTH. Descrita en mujeres con eclampsia tratadas con sales de magnesio.

HIPOVITAMINOSIS D:

- Cursa con hipocalcemia e hipofosfatemia. Cuidado, la hipocalcemia aparece de manera muy tardía en el déficit de vitamina D, o cuando existe baja ingesta de calcio o malabsorción del mismo. Recordar que el calcio puede absorberse por difusión pasiva si la ingesta es muy elevada, sin necesidad de vitamina D, y por ello las personas que ingieren más de 4-5 g de calcio al día desarrollan nefrocalcinosis. Lo más frecuente en el déficit de vitamina D es encontrarse normocalcemia con hipofosfatemia y PTH elevada. Causas:
 - Pobre ingesta o malabsorción de vitamina D.
 - Escasa exposición a la luz solar.
 - Tratamiento anti-epiléptico prolongado.
 - Disminución de la 25-hidroxilación por enfermedades hepáticas.
 - Disminución de la 1-hidroxilación por enfermedades renales.
 - Raquitismo dependiente de vitamina D: *tipo 1* por formación defectuosa de 1,25-OH vitamina D; *tipo 2* por resistencia periférica a la vitamina D.

MISCELÁNEA:

- *Sepsis y grandes quemados*: por resistencia a la PTH, disminución de la secreción de calcitriol y PTH y presencia de hipomagnesemia.
- *Envenenamiento por fluor*.

2. CLÍNICA.

Habitualmente los síntomas suelen aparecer cuando el calcio iónico disminuye por debajo de 2,8 mg/dl (lo que equivale a un calcio total <7 mg/dl).

HIPOCALCEMIA AGUDA:

- *Síntomas neuromusculares*: parestesias, espasmos musculares (espasmo carpopedal), tetania, tetania latente

(signos de Chvostek y Trousseau positivos), convulsiones focales o generalizadas, parada cardiorrespiratoria por espasmo de la musculatura laríngea.

- *Efectos cardiacos*: prolongación del QT, desacoplamiento excitación-contracción, arritmia, disminución del efecto digitálico.

HIPOCALCEMIA CRÓNICA: alteraciones visuales por desarrollo de cataratas.

3. DIAGNÓSTICO.

a) Primer paso: *confirmar la hipocalcemia*. Medir: proteínas con albúmina y calcio iónico.

b) Segundo paso: *determinar la causa*. Mediante: 1) historia clínica, 2) determinaciones analíticas de forma selectiva: creatinina, amilasa, fósforo, magnesio, PTH, calcidiol y calcitriol. (El calcio, el fósforo y la PTH deben ser obtenidos de la misma muestra).

- *Medir fósforo plasmático*: en los pacientes con hipocalcemia sin causa obvia (insuficiencia renal, pancreatitis aguda, hipoparatiroidismo post-quirúrgico, lisis celular...). Si estuviera elevado se medirá PTH. Si estuviera bajo, calcidiol (25-OH D3).
- Fósforo alto:
 - Con PTH baja: diagnóstico de hipoparatiroidismo (si es idiopático buscar enfermedades asociadas).
 - Con PTH alta: pseudohipoparatiroidismo.
- Fósforo bajo:
 - Con 25-OH D3 baja: indica déficit de vitamina D y será necesario estudiar malabsorción.
 - Con 25-OH D3 normal: obliga a determinar 1,25-OH D3: a) 1,25-OH₂ D3 baja: alteración de 1-hidroxilación a nivel renal. b) 1,25-OH₂ D3 alta: resistencia al calcitriol.
- *Medir magnesio sérico*: en los pacientes con hipocalcemia de etiología no aclarada. Puede existir deficiencia tisular de magnesio que curse con hipocalcemia y magnesio

sérico normal (sospecharlo en pacientes con alcoholismo o malabsorción e hipocalcemia resistente al tratamiento).

	HP	PHP I	PHP II	rVdR I	rVdR II	DVD	IR	Ma
Cas/Cao	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Ps/Po	↑/↓	↑/↓	↑/↓	nó ↓/↑	nó ↓/↑	nó ↓/↑	↓/↑	↓/↑
PTH	↑/↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
FA	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
AMPc (o)	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑
25(OH)D	↓	↓	↓	↑	nó ↓	↓	nó ↑	↓
1,25(OH)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓

HP: hipoparatiroidismo, PHP: pseudohipoparatiroidismo, rVdR: raquitismo resistente a vit D, DVD: déficit de vit D, IR: insuf. renal crónica, Ma: malabsorción; FA: fosfatasa alcalina.

4. TRATAMIENTO.

HIPOCALCEMIA LEVE-MODERADA ASINTOMÁTICA:

- Aumento de la ingesta diaria de calcio (>1000 mg/d), salvo en pacientes con hiperfosfatemia.

HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA:

- Administración intravenosa de sales de calcio: 200-300 mg de calcio elemento en 10-20 min, diluido en suero salino o glucosado (2-3 ampollas de gluconato cálcico al 10%; 1 amp. = 10 ml = 93 mg de calcio = 4,65 mEq). Conviene monitorizar al paciente durante la administración y el ritmo de infusión no debe ser más rápido (riesgo de parada cardiaca).
 - Posteriormente, se administra calcio en infusión continua a 1-2 mg/kg/hora, a pasar en 6-8 h en soluciones muy diluidas.
 - Si fuera preciso administrar bicarbonato o fosfato, se hará por una vía intravenosa distinta para evitar la formación de sales insolubles.

EQUIVALENCIAS DEL CALCIO				
Preparado	Sal	Calcio elemental		
Carbonato cálcico	1g	19,9 mEq	400 mg	9,96 mmol
Cloruro cálcico	1g	13,6 mEq	273 mg	6,80 mmol
Acetato cálcico	1g	12,6 mEq	253 mg	6,30 mmol
Citrato cálcico	1g	10,5 mEq	211 mg	5,26 mmol
Gluconato cálcico	1g	4,65 mEq	93 mg	2,32 mmol
Gluceptato cálcico	1g	4,08 mEq	82 mg	2,04 mmol
Glubionato cálcico	1g	3,29 mEq	66 mg	1,64 mmol

- En los pacientes en diálisis, el calcio se puede añadir al líquido de diálisis.
- Hacer determinaciones de calcio frecuentes.
- En los niños, la dosis es de 2 mg/kg de calcio elemental.
- Desde el inicio (y siempre que el paciente tolere vía oral) administrar simultáneamente calcio (1-3 g/d) y calcitriol (*Rocaltrol*® 0,25-0,5 µg/d) vía oral.
- En caso de hipocalcemia resistente al tratamiento en 24 h: administrar sulfato de magnesio 2 g (16 mEq) iv a pasar en 10-20 min diluidos en 100 ml de glucosado 5%, seguido de 1 g/hora hasta alcanzar una concentración sérica de magnesio de 0,8 mEq/l.
 - La administración de magnesio puede iniciarse de forma empírica, antes de conocer si existe realmente hipomagnesemia, siempre que la función renal sea normal (lo que permite excretar el exceso de Mg).
 - En los alcohólicos y en los pacientes con malabsorción crónica con hipocalcemia resistente al tratamiento, puede ser necesaria la administración de magnesio, aun presentando una concentración de magnesio sérico normal, por existir déficit tisular del mismo.

HIPOCALCEMIA CRÓNICA:

Hipoparatiroidismo:

- Tratamiento de por vida, salvo en los casos de hipoparatiroidismo intermitente.
- Las dosis deben individualizarse para cada paciente. Los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas y mantener la calcemia en el límite bajo de la normalidad (8,0-8,5 mg/dl) para evitar la hipercalcemia y el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, nefrocalcinosis o insuficiencia renal crónica.
- Conviene determinar la calcemia una vez por semana hasta conseguir la estabilidad. A partir de entonces: valorar calcemia, fosfatemia, calciuria y función renal cada 4-6 meses, para ajuste del tratamiento.
 - Dieta libre en calcio y pobre en fósforo para evitar la hiperfosfatemia.
 - Administración de calcio vía oral: dosis inicial de 1500-2000 mg de calcio/día: *Caosina*[®] sobr. 2,5 g (eq 1g Ca); *Natecal*[®] comp. (eq 600 mg Ca); *Mastical*[®] comp. 1260 mg (eq 500 mg Ca); *Calcium Sandoz Forte*[®] (300 mg de carbonato cálcico/2,94 g de glubionato cálcico)...].
 - Administración de vitamina D vía oral: si la respuesta al tratamiento con calcio es insuficiente. Calcitriol 0,5-1 µg/d (*Rocaltrol*[®] caps. 0,25, 0,5 µg). Durante el embarazo, los requerimientos de calcitriol pueden duplicarse o triplicarse. Durante la lactancia, hay que disminuir la dosis de calcitriol, ya que la prolactina estimula su producción endógena.
 - En algunos casos es posible el control de la hipocalcemia mediante el uso de una tiazida + dieta pobre en sal.
 - Si persiste la hiperfosfatemia una vez corregida la hipocalcemia: añadir hidróxido de aluminio.
 - Perspectivas futuras: trasplante de tejido paratiroideo, hormona paratiroidea humana sintética en una dosis subcutánea al día.

Pseudohipoparatiroidismo:

- Existe menor riesgo de hipercalcemia.
- Precisa menos dosis de vitamina D: calcitriol 0,25-0,5 µg/d o colecalciferol (vitamina D3) 50000 UI/3 veces semanales.

Hipovitaminosis D:

- Requieren dosis menores de vitamina D que en el caso de hipoparatiroidismo.
 - Equivalencias de dosis y preparados: COLECALCIFEROL: 1 μg = 40 UI. Vitamina D3 *Berenguer*[®]-sol 1 gota = 67 UI, Vitamina D3 B.O.N.[®] amp. (200.000 UI/mL). CALCIFEDIOL: 1 μg = 60 UI. *Hidroferol*[®] gotas 0,1 mg/mL: (1 gota = 4 μg = 240 UI). *Hidroferol*[®] solución oral 0,266 mg (16.000 UI), *Hidroferol* choque[®] solución oral 3 mg (180.000 UI).

PREPARADOS DE VITAMINA D			
	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol
Forma	Vitamina D ₃	25-OH-vit D ₃	1,25-OH ₂ -vit D ₃
Normocalcemia	4-8 sem	2-4 sem	0,5-1 sem
Persistencia del efecto	6-8 sem	4-12 sem	0,5-1 sem
Dosis habitual diaria	1.000-6.000 UI	4.000-16.000 UI	0,25-2 μg

- Todo paciente en tratamiento con vitamina D o algún metabolito, debe recibir un suplemento de calcio (1,5-2 g/d).
 - Osteomalacia con absorción intestinal normal de vitamina D: colecalciferol oral de 1.000 a 6.000 UI/día durante 4-8 semanas de tratamiento, o calcifediol 16.000 UI/48 h manteniendo tratamiento según respuesta terapéutica con niveles de vitamina D o calcifediol 180.000 UI (choque)/48h/1-3 dosis.
 - Si malabsorción colecalciferol 40.000 UI/día vía oral o administración parenteral de colecalciferol (prevención 200.000 IU IM/6 meses; déficit establecido 10.000 UI/día que equivale a una ampolla de 200.000 UI IM/3 semanas monitorizando los niveles con precaución). Calcifediol oral dosis 16.000 UI/24-48 h y ajustar según niveles de 25-OH-vit D sérica. Si no responden pasar a colecalciferol parenteral.

- El hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica es una complicación frecuente y temprana. Se produce por un descenso en la hidroxilación de vitamina D y el consiguiente aumento de PTH, que afecta a los niveles de Ca y P. Se utilizan metabolitos activos de la vitamina D como calcitriol (Rocaltrol® 0,25 y 0,5 µg) 0,5-3 µg/día con riesgo de hipercalcemia e hiperfosforemia. El paricalcitol (Zemplar® 1 µg) es un activador del receptor de la vitamina D sintético que presenta mayor actividad sobre las células paratiroides respecto a osteoblastos, células de la pared intestinal y células lisas musculares por lo que parece ser menos hipercalcemiante e hiperfosforemiante que el calcitriol. Está indicado en la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado a la insuficiencia renal crónica (estadios 3 y 4 de la enfermedad renal crónica) y fallo renal crónico (estadio 5) en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal. La dosis inicial se debe calcular en función de los niveles basales de PTH (<500 pg/ml: 1 µg o >500 pg/ml: 2 µg) y titular según niveles de PTH, Ca y P. El alfalcidol (Etalpa® 0,25 µg; 0,5 µg; 1 µg) está indicado en la prevención y el tratamiento de la osteodistrofia renal y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC estadios 3-5. También debe ajustarse la dosis con niveles séricos de PTH, Ca, P, producto Ca-P y fosfatasa alcalina.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Bringhurst FR. Hypocalcemic disorders. In: 11th Ed. Williams Textbook of Endocrinology (Ed) Saunders. Philadelphia 2008, p. 1253.
- Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism; In: Endocrinology 3rd DeGroot Ed Saunders Philadelphia 1995, p. 1123.
- Sprage SM et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney International* 2003; 63:1483.

OSTEOPOROSIS

García G

DEFINICIONES (Organización Mundial de la Salud)

- *Normal*: valor de DMO superior a -1 DE en relación a la media de adultos jóvenes (*T score* > de -1).
- *Osteopenia*: con valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T score* entre -1 y 2,5).
- *Osteoporosis*: con valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T score* inferior a -2,5).
- *Osteoporosis establecida*: con las condiciones previas existe, al menos, una fractura osteoporótica.

1. CONCEPTO.

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por la pérdida de masa ósea, la alteración de la microarquitectura del hueso y el aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas pueden ocurrir en ausencia de traumatismo o con traumas de baja intensidad.
- Es una enfermedad muy prevalente. En España afecta al 35% de mujeres mayores de 50 años y al 52% en las mayores de 72 años. Se espera un incremento de los casos en las próximas décadas debido al envejecimiento poblacional. Se estima que el 40% de las mujeres caucásicas tendrán al menos una fractura osteoporótica después de los 50 años.

2. ETIOLOGÍA.

- *Factores de riesgo para fracturas osteoporóticas*: edad (2 o 3 veces por década a partir de los 50 años), historia familiar de fracturas (1,2-2 veces), hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo), sexo femenino, bajo peso (<58 kg), edad avanzada, hipogonadismo (menopausia precoz), dieta pobre en calcio, demencia, disminución de la agudeza visual, etnia

caucásica, fármacos (corticoides) . Pero, sin duda, el predictor más importante es el antecedente de fractura por fragilidad.

ETIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	
<p>OSTEOPOROSIS PRIMARIA, FISIOLÓGICA O INVOLUCIONAL</p>	<p>Aparece espontáneamente sin patología asociada que la explique. • Osteoporosis tipo I. Asociada al déficit estrogénico en la mujer y androgénico en el varón. Afecta principalmente al hueso trabecular. • Osteoporosis tipo II. En relación con la edad a partir de la 4ª década, la causa básica es desconocida y afecta fundamentalmente al hueso cortical.</p>
<p>OSTEOPOROSIS SECUNDARIA</p>	<p>Aparece como consecuencia de otras patologías. • Endocrinológicas: hipercortisolismo, hipogonadismo, tirotoxicosis, déficit de GH, diabetes mellitus, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo. • Por inmovilización. • Por trastornos hematopoyéticos: mielomas y linfomas. • Farmacológicas: heparina, ciclosporina, corticoides, análogos LHRH, anticonvulsivos y metotrexate. • Por trastornos nutricionales y GI: malabsorción, nutrición parenteral total, gastrectomía, enfermedad hepatoiliar, hipofosfatemia crónica. • Asociada a enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética. • Por trastornos del tejido conjuntivo.</p>

El riesgo de fractura osteoporótica puede determinarse apartir de una combinación de la DMO y de los factores de riesgo a través de la herramienta FRAX®, que es una aplicación informática que permite calcular las probabilidades de fractura de cadera y fractura osteoporótica a 10 años y por

país basándose en: DMO cuello femoral, edad, sexo, factores clínicos de riesgo (IMC bajo, fractura previa por fragilidad, antecedentes familiares de fractura de cadera, tratamiento con glucocorticoides, fumador activo, consumo ≥ 3 U/día, artritis reumatoide, otras causas secundarias de osteoporosis). <http://www.shef.uk/FRAX/index.htm>.

3. DIAGNÓSTICO.

- La medición de densidad mineral ósea (DMO) mediante la **Absorciometría energética dual con rayos-X (densitometría ósea)** es el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis y para la monitorización de la eficacia del tratamiento. Produce mínima radiación y es muy precisa.
 - Lugares de medición:
 - Columna lumbar (L1-L4) y cadera (cadera total o cuello femoral y trocánter).
 - Antebrazo: cuando la medición de la columna o la cadera no es posible. Útil en el hiperparatiroidismo.
 - Situaciones que pueden falsear los resultados: osteomalacia, osteoartritis en la región estudiada, calcificación de las partes blandas, laminectomía, uso de contrastes radiológicos, fractura previa en la región, escoliosis severa, obesidad o ascitis, deformidades vertebrales.

Indicaciones de la densitometría para el screening de osteoporosis

1. Mujer ≥ 65 años.
2. Mujer postmenopáusica < 65 años con factores de riesgo para fractura u osteoporosis.
3. Varón ≥ 65 años con historia de fractura por fragilidad ósea, o que va a ser sometido a corticoterapia prolongada o con factores de riesgo para fractura.

- Las radiografías de columna no son útiles para valorar la disminución de la DMO, pero permite el diagnóstico de las fracturas, incluidas las asintomáticas. La presencia de

fractura vertebral previa es un factor de riesgo relevante para nueva fractura, tanto vertebral como no vertebral.

- **Marcadores bioquímicos:** son indicadores de los procesos de formación y resorción ósea. No son útiles para el diagnóstico ni para el *screening* de las osteoporosis.

MARCADORES BIOQUÍMICOS
<p><i>I. Formación ósea (actividad osteoblástica):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Fosfatasa alcalina específica del hueso. – Osteocalcina.
<p><i>II. Resorción ósea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hidroxiprolina. – Piridolinas y dioxipiridolinas. – Fosfatasa ácida tartato-resistente.

- Utilidad de los marcadores:
 1. Predicción del riesgo de fractura: el incremento del recambio óseo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracturas.
 2. Control de la eficacia del tratamiento: cuando el tratamiento resulta eficaz se produce una disminución de los marcadores de resorción ósea a las 4-6 semanas y de los marcadores de formación a los 2-3 meses.

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS.

- Anamnesis: hábitos tóxicos, ingesta de calcio y vitamina D, grado de exposición al sol, historia ginecológica, enfermedades fármacos osteopenizantes, traumatismos previos, historia familiar/personal de fracturas por fragilidad.
- Exploración física: peso, talla, deformidades esqueléticas.
- Radiografía lateral de columna dorso-lumbar y zonas sospechosas de fracturas.
- Densitometría ósea.

- Hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica elemental con valores de calcio, fósforo, función renal, perfil hepático y proteínas totales +/- albúmina.
- Balance calcio/fósforo.
- Determinaciones hormonales: LH, FSH, estradiol (en mujeres), testosterona (en varones), PTH y 25-OH vitamina D.
- Otras determinaciones: cortisol en orina 24 horas (si sospecha de hipercortisolismo), TSH, T4L y T3L (si sospecha de hipertiroidismo).

5. SEGUIMIENTO.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS	
A LOS 3 MESES	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física. • Hidroxiprolina y piridolinas en orina. • Fosfatasa alcalina específica del hueso en suero. • Bioquímica con calcemia corregida. • Calciuria e índice calcio(o)/creatinina(o) si tratamiento con calcio o vitamina D.
AL AÑO	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física. • Hidroxiprolina y piridolinas en orina. • Fosfatasa alcalina específica del hueso en suero. • Bioquímica con calcemia corregida. • Calciuria índice calcio(o)/creatinina(o) si tratamiento con calcio o vitamina D. • Densitometría de control.

6. TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

- *Dieta:*
 - las mujeres post-menopáusicas deben ingerir 1500 mg de calcio/día, por lo que se recomiendan suplementos de calcio en torno a 500-1000 mg/d,
 - la ingesta diaria de vitamina D recomendada es de 800 UI/día. Las personas con malabsorción intestinal o en

tratamiento antiepiléptico requieren cantidades mayores,
 – adecuada ingesta de proteínas y calorías para evitar la malnutrición.

- *Ejercicio*: como mínimo 30 minutos al día, 3 veces por semana. El tipo y la intensidad del ejercicio dependerá de las características de cada paciente. El ejercicio más beneficioso es el aeróbico con desplazamiento. Recomendar el aumento de la actividad de la vida cotidiana.
- *Abstinencia tabáquica*.
- *Otras recomendaciones*: evitar la ingesta excesiva de alcohol y los hábitos de vida sedentaria, vigilar tratamientos con fármacos que pueden favorecer las caídas (hipnóticos, antihipertensivos, antidiabéticos), exposición solar moderada.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de fractura. Existen tres grupos de fármacos: antirresortivos o anticatabólicos, que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos; anabólicos, que actúan sobre los osteoblastos produciendo un aumento del remodelado y agentes de doble acción, en los que existe una combinación de ambos mecanismos.

• **Fármacos antirresortivos o anticatabólicos.**

– TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:

- No está indicada como tratamiento de primera línea en la osteoporosis, debido a sus efectos secundarios: aumento del riesgo de cáncer de mama, ictus y trombosis venosa, no disminución del riesgo de enfermedad coronaria.
- Estaría indicado en mujeres que no toleren otros fármacos y mujeres premenopáusicas con déficit estrogénico.

– BIFOSFONATOS:

- Son fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis.
- Se deben tomar en ayunas, con un vaso de agua del

grifo (no mineral), separado al menos 30 minutos del desayuno u otros medicamentos y permaneciendo en ortostatismo al menos 30 minutos a fin de evitar reflujo al esófago. Su efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva o dispepsia, pero en general son bien tolerados. Sin embargo, la tasa de adhesión a medio o largo plazo (1 año) es baja.

- La duración óptima del tratamiento está en debate pero se recomienda una media de 5 años a partir de la cual se recomienda evaluar su continuación, suspensión o sustitución por otro fármaco.
- Asegurar siempre un adecuado aporte de calcio y vitamina D.
- Eventos adversos: existen casos de osteonecrosis maxilar y de fracturas atípicas (subtrocanterea/diafisarias de fémur) bilaterales.
 - **Alendronato** 70 mg/una vez a la semana (*Fosamax*[®], *Bifoa*[®], *Calbion*[®], *genérico*) es bien tolerado y efectivo en los primeros 7 años de tratamiento. Reduce de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas la de cadera. También está disponible la asociación de Alendronato con 28.000 UI de colecalciferol (*Fosavance*[®])
 - **Risedronato** 35 mg/una vez a la semana (*Actonel*[®] 30 mg) o 75 mg dos días seguidos al mes. Eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera.
 - **Etidronato** 400 mg/d durante 2 semanas cada 3 meses (*Difosfen*[®], *Osteum*[®] comp. 200 mg). Reduce moderadamente el riesgo de fracturas vertebrales .
 - **Ibandronato** (*Bonviva*[®], *Bondenza*[®]). Administración en única dosis mensual de 150 mg. No es eficaz en la fractura de cadera. También se puede administrar iv 3 mg cada 3 meses.
 - **Zoledronato** (*Zometa*[®]) 5 mg anualmente administrado intravenosos en hospital de día. Eficaz para reducir la

incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera durante 3 años.

– *MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO:*

- **Raloxifeno:** 60 mg/24 h (Evista[®], Optruma[®] comp. 60 mg) se recomienda como segunda línea de tratamiento. Parece menos efectivo que los bifosfonatos. Aumenta la densidad ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales pero no el riesgo de fracturas no vertebrales. Mejora el perfil lipídico y disminuye la incidencia de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo. No tiene efecto sobre el endometrio. Vigilar función hepática durante el tratamiento. Contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Asociar calcio y vitamina D.
- **Badoxifeno:** alternativa al raloxifeno. También ha demostrado acción protectora en la pérdida de DMO y reducción de fracturas vertebrales.

– *CALCITONINA:*

- **Calcitonina sintética de salmón:** 200 UI/día vía intranasal. Previene la pérdida de DMO en columna. Por su efecto analgésico, su uso se limita al tratamiento del dolor agudo por fractura osteoporótica. Efectos secundarios: flushing, rinitis, náuseas, cefalea y reacciones de hipersensibilidad.

– *DENOSUMAB:*

- **Prolia[®]** 60 mg cada 6 meses por vía subcutánea. Anticuerpo monoclonal contra el RANKL que inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Se puede recomendar como fármaco de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con riesgo de fractura. Efecto reversible, la inhibición de la resorción ósea desaparece según disminuyen sus niveles séricos. Produce incrementos de DMO en columna lumbar, cuello fémur y cadera total, radio distal y cuerpo total reduciendo el riesgo de fractura.

- **Fármacos anabólicos:**

- *HORMONA PARATIROIDEA:*

Fármacos osteoformadores que prolongan la vida de los osteoblastos. Indicados para el tratamiento de la osteoporosis con alto riesgo de fractura.

- **Teriparatida o rhPTH 1-34** Forsteo® a dosis de 20 µg/día por vía subcutánea. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque no de cadera.
- **rhPTH 1-84:** a dosis de 100 µg/día subcutánea. Efectividad en la reducción de fracturas vertebrales con y sin fractura previa. Ambas son superiores al alendronato en el incremento de la DMO.
- **Efectos secundarios:** náuseas y vómitos, cefalea, hipercalcemia. Riesgo de desarrollar osteosarcoma en ratas, en humanos no se ha demostrado, pero su uso se limita a 2 años, por este motivo.

- **Fármacos de acción mixta:**

- *RANELATO DE ESTRONCIO:*

- Protelos®: posee efectos anabólicos estimulando la proliferación osteoblástica e inhibiendo la formación de osteoclastos. Reduce el riesgo de fractura en mujeres postmenopaúsicas. Se administra a dosis de 2 g/día diluidos en agua en ayunas, preferiblemente por la noche.

- *TERAPIA COMBINADA:*

- La administración combinada de PTH y alendronato no presenta beneficios con respecto a la monoterapia con PTH. Se recomienda instaurar el tratamiento antirresortivo al finalizar el ciclo de 24 meses con el fármaco anabólico.
- Los análogos de la PTH pueden ser administrados de forma secuencial con inhibidores de la resorción ósea o con fármacos de acción mixta. El hecho de haber recibido tratamiento previo con antirresortivos no parece modificar el efecto de la teriparatida.

MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO:

- Mediante el uso de densitometría y marcadores bioquímicos.
- No se debe cambiar de estrategia terapéutica en los primeros meses de tratamiento.
- Al inicio del tratamiento puede ser conveniente repetir la DXA al año y posteriormente cada 2-3 años. En situaciones de alto riesgo de fractura, como trasplantados, corticoterapia a dosis altas y fracturas vertebrales múltiples, cada 6 y 12 meses.
- Si aparecen nuevas fracturas junto con la pérdida de masa ósea al año de tratamiento: valorar cambio.

7. SITUACIONES ESPECIALES.

OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN.

- Se recomiendan los mismos criterios densitométricos que en las mujeres.
- Son frecuentes las osteoporosis secundarias. La causa más frecuente es el hipogonadismo, seguido del tratamiento crónico con corticoides y el enolismo asociado a la hepatopatía.
- Se recomiendan las mismas medidas generales que en la mujer, junto con la administración de calcio y vitamina D, si no existen contraindicaciones.
- Los fármacos de elección serían el alendronato y risedronato.
- En casos de osteoporosis grave o alto riesgo de fractura, o si existe intolerancia o contraindicación al tratamiento con bifosfonatos puede considerarse el tratamiento con PTH.
- El seguimiento, evaluación y duración del tratamiento como en la mujer.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES (GC).

- La administración de GC es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria.
- En la pérdida ósea influye la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En adultos dosis superiores a 7.5 mg/día de prednisona o equivalentes

durante tiempos prolongados, disminuyen la DMO de columna y cadera. El riesgo de fractura aumenta a partir del tercer mes de tratamiento.

- Siempre tener en cuenta otros factores de riesgo asociados.
- Los GC inhalados tienen menor impacto en el hueso.
- El alendronato y risedronato son eficaces y constituyen los fármacos de elección. Junto a estos, debe administrarse calcio y vitamina D.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- Muñoz-Torres M, Jodar Gimeno E. Osteoporosis: informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1):53.
- González Macías J et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, corticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp.* 2008; 208 Supl 1:1.
- Kanis JA, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women of the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19:385.

HIPOGLUCEMIAS. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pinés Corrales PJ

1. INTRODUCCIÓN.

- El diagnóstico de hipoglucemia precisa para establecerse de la triada de Whipple (no puede realizarse únicamente por la presencia de hipoglucemia plasmática). Esta triada consiste en:
 1. Síntomas sugerentes de hipoglucemia.
 2. Concentración baja de glucosa plasmática por un método preciso.
 3. Desaparición de los síntomas tras el aumento de los niveles de glucosa plasmática.
- Todos los síntomas de hipoglucemia son inespecíficos y suelen ser clasificados en vegetativos (sudoración, taquicardia, temblor, etc.) y neuroglucopénicos (irritabilidad, confusión, cambios de carácter, disminución de conciencia, etc.). La concentración de glucosa plasmática debería evaluarse rápidamente en cualquier paciente con un cambio brusco de su estado mental o disminución del nivel de conciencia.
- De manera general, las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas son mayores de 70 mg/dL. Unos valores entre 54 y 70 mg/dL sugieren hipoglucemia, y unos valores menores de 54 mg/dl indican hipoglucemia en estado postabsortivo. Aunque los síntomas asociados a hipoglucemia suelen presentarse cuando la concentración de glucosa plasmática es inferior a 54 mg/dL, pueden aparecer con concentraciones más elevadas en pacientes con diabetes mal controlada o sólo con concentraciones más bajas en situaciones que asocian hipoglucemias recurrentes (diabéticos bien controlados o en presencia de insulinoma). Además, en mujeres y niños sanos puede aparecer glucosa plasmática menor de 54 mg/dL durante el ayuno, sin producir síntomas.

- La hipoglucemia reactiva o postprandial es aquella que se produce EXCLUSIVAMENTE tras las comidas (todas las enfermedades que asocian hipoglucemia en periodo postabsortivo también pueden provocar hipoglucemia postprandial, pero en esos casos el estudio se orientaría como hipoglucemia de ayuno). El diagnóstico, al igual que en la hipoglucemia de ayuno, requiere la documentación de una sintomatología adecuada asociada a niveles bajos de glucosa plasmática tras una comida mixta y la desaparición de los síntomas tras la corrección de los niveles de glucosa plasmática (triada de Whipple). La mayor parte de los pacientes con clínica de hipoglucemia postprandial presentan lo que se ha denominado hipoglucemia reactiva idiopática (funcional) aunque la frecuencia, e incluso, su existencia son motivo de debate. Sólo el 5% de los episodios clínicos referidos por los pacientes como hipoglucemia se asocian a concentraciones de glucosa plasmática < 50 mg/dL. En estos pacientes se ha observado una respuesta adrenérgica compensadora exagerada que justifica los síntomas de ansiedad, temblor y palpitaciones ante la disminución de la glucemia plasmática que ocurre tras la ingesta.
- La clasificación etiológica de la hipoglucemia en adultos se divide en función de la aparición de enfermedad o no del paciente.

2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA.

- Es importante documentar la presencia de la triada de Whipple antes de ampliar el estudio con más pruebas.
- La presencia de hipoglucemia capilar detectada con reflectómetro es sugestiva de hipoglucemia pero no suficiente para el diagnóstico dado el margen de error del método con valores bajos.
- Un nivel de glucosa plasmática normal en el momento en el que acontecen los síntomas, descarta la existencia de hipoglucemia.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS HIPOGLUCEMIAS	
Paciente aparentemente sano	Paciente aparentemente enfermo
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperinsulinismo endógeno: <ul style="list-style-type: none"> - Insulinoma. - Trastorno funcional de la célula beta (nesidioblastosis, síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma, hipoglucemia asociada a by-pass gástrico). - Hipoglucemia autoinmune (Ac frente a insulina, Ac frente a receptor de insulina). - Secretagogos de insulina. - Otros. • Administración accidental, subrepticia o maliciosa de insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> - Insulina o secretagogo de insulina. - Alcohol. - Otros (pentamidina, quinina, indometacina, glucagón en endoscopia o radiología). • Enfermedad severa: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática, renal o cardíaca. - Sepsis. - Inanición. • Insuficiencia hormonal: <ul style="list-style-type: none"> - Cortisol, GH. - Glucagón y adrenalina en diabetes tipo 1. • Déficits enzimáticos que afectan al metabolismo de H de C, proteínas o grasas (diagnóstico en la infancia). • Tumor (no insulinoma): <ul style="list-style-type: none"> - Tumores mesenquimales.

- Si valoramos al paciente durante un episodio de hipoglucemia espontánea, se deben extraer muestras de sangre para la determinación de: glucosa, insulina, péptido-C, beta-hidroxi-butarato, proinsulina y sulfonilureas y meglitinidas. La respuesta a la administración de 1 mg de glucagón IV (Glucagen Hipokit-Novo Nordisk®) también puede ser de utilidad.
- Si el paciente no ha sido valorado durante el episodio de hipoglucemia, la historia clínica debe ser revisada detenidamente ya que en muchos casos la causa puede ser determinada sin necesidad de más pruebas (fármacos, patologías concomitantes, déficit hormonal, déficit enzimático desde la infancia, tumores-no insulinoma).

- En el paciente aparentemente sano y sin una causa que justifique la hipoglucemia es importante determinar la relación de los síntomas y sus características con la ingesta (predominantemente en estado postprandial o en estado postabsortivo) para poder orientar el estudio a realizar.

EVALUACIÓN EN ESTADO POSTABSORTIVO.

- Indicado en pacientes cuyos síntomas ocurren predominantemente en ayunas y en los que no ha podido demostrarse la hipoglucemia tras un ayuno nocturno.
- Test de ayuno de 72 horas. Su objetivo es imitar la situación que provoca la hipoglucemia en ausencia de ingesta.
- Debe ser realizada en el medio hospitalario tras registrar la hora de la última ingesta y suspender todas las medicaciones no imprescindibles. Durante la prueba el paciente únicamente puede tomar líquidos sin calorías ni cafeína y debe mantener una actividad física normal durante el día.
- Se recogerán muestras de sangre cada 6 horas para glucosa, insulina, péptido-C y proinsulina hasta que la glucosa plasmática sea menor de 60 mg/dl. Desde ese momento, la frecuencia de las extracciones será cada 1-2 horas (pueden realizarse también determinaciones de glucemia capilar para tener una orientación del resultado hasta que se disponga del resultado de la glucosa plasmática pero la suspensión de la prueba no debe realizarse basándose únicamente en el resultado de una glucemia capilar). Aunque se recogerán muestras repetidamente durante la prueba, sólo se determinará insulina, péptido-C y proinsulina cuando la glucemia plasmática sea \leq de 60 mg/dL.
- El test se suspenderá si la glucosa plasmática es $<$ de 45 mg/dL, el paciente presenta síntomas y signos de hipoglucemia, tras 72 horas de ayuno o si el paciente presenta una glucemia plasmática \leq de 55 mg/dL si se ha evidenciado previamente la triada de Whipple.
- Al final del test, también deben determinarse beta-hidroxitirato, sulfonilureas, meglitinidas y debe administrarse 1 mg de glucagón para determinar glucemia plasmática a los 10, 20 y 30 minutos de la administración.

EVALUACIÓN EN ESTADO POSTPRANDIAL.

- Indicado en pacientes cuyos síntomas ocurren siempre dentro de las 5 horas siguientes a la ingesta. Los pacientes deben ser evaluados en una situación similar a la que desencadena los síntomas lo cual hace más complicado el estudio.
- Test de comida mixta. Consiste en la administración de una comida similar a la que provoca los síntomas con observación del paciente durante las 5 horas posteriores (aunque puede ser utilizada una fórmula comercial estándar, en ocasiones puede ser necesario utilizar un desayuno con mayor porcentaje de H de C, que suele ser más parecido a la comida que desencadena los síntomas y evitaría falsos negativos). El diagnóstico de hipoglucemia postprandial no debe establecerse sólo por la presencia de hipoglucemia tras una sobrecarga oral de glucosa ya que, el 10% de las personas sanas presentan glucemias ≤ 54 mg/dL tras una SOG prolongada, existiendo escasa relación entre los síntomas y los niveles de glucosa.
- Se recogerán muestras de sangre previa a la ingesta y cada 30 minutos durante las siguientes 5 horas para glucosa, insulina, péptido-C y proinsulina. En caso de hipoglucemia, la extracción debe realizarse antes de permitir la ingesta para corregir los síntomas. Aunque se recogerán muestras repetidamente durante la prueba, sólo se determinará insulina, péptido C y proinsulina cuando la glucemia plasmática sea \leq de 60 mg/dL.
- En caso de demostrarse triada de Whipple también deberían realizarse determinación de sulfonilureas, meglitinidas y Ac antiinsulina.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

- La interpretación de los datos obtenidos durante el test de ayuno o el test de comida mixta es la misma que durante un episodio de hipoglucemia espontánea.
- Una concentración de insulina plasmática ≥ 3 μ UI/mL por inmunoquimioluminiscencia (IQL) en el contexto de una glucemia plasmática < 55 mg/dL es indicativa de hiperinsulinismo. Debe tenerse en cuenta que sujetos sanos pueden presentar glucemia plasmática < 50 mg/dL en el test

de ayuno y pacientes con insulinomas pueden presentar glucemia plasmática >50 mg/dL durante la prueba.

- Los niveles de péptido-C ≥ 200 pmol/L en el contexto de glucemia plasmática <45 mg/dL distinguen perfectamente los pacientes sanos de los pacientes con hiperinsulinismo endógeno.
- Son orientativos de hiperinsulinismo endógeno valores de proinsulina ≥ 5 pmol/mL.
- La insulina tiene efecto anticetogénico por lo que los pacientes con insulinoma tienen valores de beta-hidroxiacetato $\leq 2,7$ mmol/L al final de la prueba. La ausencia de hipoglucemia con niveles de beta-hidroxiacetato $>2,7$ mmol/L durante un ayuno prolongado es indicativo de que el ayuno no ha sido realizado correctamente.
- La insulina tiene efecto antiglicogenolítico por lo que los pacientes con insulinoma mantienen reservas de glucógeno hepático que pueden ser movilizadas tras administrar glucagón (incremento ≥ 25 mg/dL a los 20-30 minutos de la administración).
- Se deberían determinar Ac antiinsulina, pero no necesitan medirse en el momento de la hipoglucemia.

CRITERIOS DE HIPERINSULINISMO ENDÓGENO

Insulina	≥ 3 μ UI/mL (IQL)
Proinsulina	≥ 5 pmol/mL (IQL)
Péptido C	≥ 200 pmol/L ó 0,6 ng/mL (IQL)
β-hidroxiacetato	$\leq 2,7$ mmol/L
Respuesta de la glucosa plasmática al glucagón	Incremento ≥ 25 mg/mL a los 20-30 minutos

3. CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA CON HIPERINSULINISMO.

- **Tratamiento con insulina:** especialmente intensivo, conlleva un aumento del riesgo de hipoglucemia tanto en

diabéticos tipo 1 como tipo 2. Se han descrito como factores de riesgo: la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de neuropatía diabética, el nivel de intensificación del tratamiento, el tiempo de tratamiento con insulina en pauta completa en diabéticos tipo 2 y los antecedentes de hipoglucemias recurrentes, graves y/o de predominio nocturno. Para evitarse deben individualizarse los objetivos de control glucémico y de intensificación del tratamiento y, en aquellos pacientes con objetivos de control estricto, debe promoverse el autocontrol glucémico y el autoajuste del tratamiento. Situaciones fisiológicas como el ciclo menstrual o el embarazo y patológicas como la insuficiencia renal pueden afectar a las necesidades de insulina del paciente aumentando los riesgos de hipoglucemia. Las hipoglucemias frecuentes en un paciente con diabetes tipo 1 sin otros factores identificados nos obliga a descartar la presencia de insuficiencia suprarrenal.

- **Sulfonilureas (SU):** más frecuente con glibenclamida que con otras SU. Son factores que aumentan el riesgo de hipoglucemia la inadecuada ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día, el aumento de la actividad física, la presencia de insuficiencia renal, hepática grave y el consumo de alcohol. Determinados fármacos pueden aumentar (anticoagulantes, fibratos, IECAs, etc.), disminuir (diuréticos tiazídicos, ácido nicotínico, fenitoína, etc.) o ambos la potencia hipoglucemiante del fármaco por lo que se aconseja revisar la ficha técnica.
- **Hipoglucemia facticia:** se define como el uso subrepticio de insulina, SU o meglitinidas. Son más frecuentes en individuos jóvenes con antecedentes psicopatológicos y acceso a medicación hipoglucemiante (diabéticos, familiares de pacientes diabéticos y/o relacionados profesionalmente con el sector sanitario). El diagnóstico se basa en la sospecha del médico y en las mismas determinaciones que en el resto de pacientes ante una hipoglucemia espontánea o tras un test de ayuno prolongado o de comida mixta,

además de la determinación de SU y meglitinidas. El uso aislado de metformina, glitazonas, inhibidores de las alfa-glucosidasas, inhibidores de DPP-4 y agonistas del receptor de GLP-1 no suelen producir hipoglucemia.

- **Insulinoma:** ver tema correspondiente.
- **Hipoglucemia autoinmune:** causa rara de hipoglucemia que se debe bien al síndrome de resistencia insulínica tipo B, en el que existen anticuerpos frente al receptor de insulina que pueden ser bloqueantes o estimuladores (los pacientes presentan clínica alternante de hipoglucemia y de resistencia insulínica), o a la presencia de anticuerpos frente a la insulina (producen hipoglucemia cuando se disocian); supone la tercera causa de hipoglucemia en Japón pero ha sido muy raramente descrita en población no-asiática. El tratamiento con prednisona a dosis altas (60-120 mg/día) ha demostrado reducir los niveles de anticuerpos aunque hay que tener en cuenta que suelen ser trastornos autolimitados.
- **Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (nesidioblastosis):** trastorno genético con herencia habitualmente autosómica recesiva aunque también ha sido descrita con herencia autosómica dominante que se produce como resultado de mutaciones de los genes que codifican para los canales de K sensibles a ATP, especialmente el receptor SUR1 o el propio canal Kir6.2.
- **Síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma:** diagnosticada en adultos y caracterizada por la presencia de hipertrofia de los islotes pancreáticos con o sin hiperplasia. Da lugar típicamente a la presencia de hipoglucemias postprandiales (2 a 4 horas de la última comida) con ausencia de hipoglucemia en el test de ayuno de 72 horas. La presencia de hiperinsulinismo endógeno ha sido confirmada mediante pruebas de estímulo positivas tras administración de calcio intraarterial. Un síndrome similar ha sido descrito en pacientes sometidos previamente a una cirugía de derivación gástrica en Y de Roux para la obesidad. En estos casos, el paso rápido del

alimento al intestino delgado provoca una hiperinsulinemia marcada precoz con hipoglucemia a las 1,5-3 horas de la ingesta que puede estar relacionado con los efectos de las distintas hormonas con efecto incretina. Debe distinguirse del síndrome de dumping (plenitud abdominal, náuseas, debilidad) que suele aparecer menos de 1 hora después de la ingesta. El tratamiento inicial se realiza con comidas múltiples y poco copiosas exentas de H de C de absorción rápida (sin evidencia científica demostrada). El tratamiento con inhibidores de las alfa-glucosidasas puede resultar conceptualmente atractivo (sin evidencia científica demostrada). El tratamiento con diazóxido y análogos de somatostatina también ha sido utilizado en pacientes aislados en la literatura. Por último, puede plantearse la pancreatectomía subtotal o, en los pacientes con antecedentes de cirugía gástrica, la reconversión quirúrgica.

- **Otros fármacos:** la pentamidina está indicada en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y resulta tóxica para la célula beta por lo que, en una primera fase lítica, puede liberar al torrente sanguíneo cantidades importantes de insulina y producir hipoglucemia. Las sulfonamidas pueden, en raras ocasiones, producir hipoglucemia por estimulación de la liberación de insulina. La quinina puede provocar hipoglucemia por hiperinsulinismo en pacientes con malaria grave.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS CON HIPERINSULINISMO			
PATOLOGÍA RESPONSABLE	INSULINOMA	INSULINA EXÓGENA	FACTICIA POR SU
Proinsulina plasma	Alta	Suprimida	Normal
Insulinemia	Alta	Alta	Alta
Péptido C	Alto	Suprimido	Alto
SU en sangre u orina	Negativo	Negativo	Positivo

4. CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA SIN HIPERINSULINISMO.

- **Insuficiencia hepática:** la concentración plasmática en ayunas adecuada depende de un hígado estructural y funcionalmente sano. A pesar de la producción renal de glucosa, la hepatectomía total produce hipoglucemia.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva grave:** se desconoce cuál es la etiopatogenia de la hipoglucemia que presentan algunos de estos pacientes.
- **Insuficiencia renal:** Pueden actuar como factores desencadenantes la disminución de la ingesta, la alteración en el aclaramiento de la insulina y la alteración de la neoglucogénesis renal.
- **Sepsis:** Es una causa relativamente frecuente de hipoglucemia por aumento de utilización y disminución de producción hepática.
- **Inanición:** El ayuno prolongado o la malnutrición secundaria a otras patologías puede producir hipoglucemia por disminución de aporte y depleción del músculo y tejido adiposo.
- **Déficits hormonales:** La mayoría de adultos con déficit de cortisol, GH o ambos no presentan hipoglucemia. Sin embargo, en pacientes con déficits crónicos de estas hormonas pueden aparecer hipoglucemias de ayuno, sobre todo en el periodo neonatal o en niños menores de 5 años. El déficit de glucagón y adrenalina aumenta el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos tipo 1.
- **Tumores no relacionados con los islotes pancreáticos:** La mayoría son grandes, mesenquimales y retroperitoneales aunque existen muchos otros descritos que se asocian a hipoglucemia. Se cree que se debe a factores producidos por el tumor, entre ellos se ha implicado a la IGF-2 y sus precursores. El tratamiento es etiológico y el diazóxido NO es eficaz. Otros factores implicados en la hipoglucemia tumoral serían una excesiva utilización de la glucosa por el tumor, infiltración hepática por tejido tumoral, déficit

de glucocorticoides por infiltración metastásica de las glándulas suprarrenales, etc.

- **Etanol:** en pacientes etílicos y desnutridos. No existe relación entre la concentración de alcohol plasmática y el grado de hipoglucemia. Se produce por la depleción del glucógeno hepático tras 6-36 horas de un abuso moderado o importante de alcohol acompañado de ingesta escasa de comida. La mayoría presentan clínica neuroglucopénica. El glucagón parenteral NO es eficaz dada la depleción de glucógeno hepático. Se precisa tratamiento con infusión IV de soluciones glucosadas previa administración de vitamina B1 parenteral.
- **Déficits enzimáticos:** diagnosticadas durante la infancia puede afectar al metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas o de las grasas. Todas estas alteraciones provocan hipoglucemias en ayunas excepto la intolerancia hereditaria a la fructosa por déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa y la galactosemia por déficit galactosa uridiltransferasa, que provocan hipoglucemias postprandiales.

5. TRATAMIENTO.

- Si el paciente no tiene afectación del nivel de conciencia y tolera la vía oral, se administrarán 15 g de H de C (150 mL de zumo, 2 sobres de azúcar con agua, 3 tabletas o 2 ampollas de glucosa pura). El tratamiento se repetirá cada 15 minutos hasta corregir la hipoglucemia.
- En el paciente inconsciente: obtener acceso venoso y administrar 25 g de glucosa IV (50 mL de suero glucosado hipertónico al 50%=25 g de glucosa), seguido de suero glucosado 5-10% (50-100 g de glucosa por 1000 mL) en perfusión hasta recuperación del nivel de conciencia. El glucagón es una alternativa menos deseable (efecto poco duradero y que requiere reserva hepática de glucógeno) pero con gran utilidad en el medio extra-hospitalario o en caso de dificultades para obtener el acceso venoso

(Glucagen Hipokit-Novo Nordisk® 1 mg IV o IM).

- Si el paciente no recupera la conciencia tras la normalización de la glucemia, probablemente se asocie a edema cerebral post-hipoglucemia y, además de la búsqueda de otros factores etiológicos, iniciaremos tratamiento con dexametasona 10 mg en bolo IV y manitol 1 g/kg de peso IV en 20 minutos (350 mL de manitol al 20%=70 g de manitol).
- En los pacientes con malnutrición severa administraremos 100 mg de tiamina previa a la infusión de glucosa para evitar una encefalopatía de Wernicke.
- Diazóxido (Proglicen® cápsulas 100mg -medicación extranjera): indicado en caso de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, disminuye la secreción de insulina actuando en los canales de potasio de la célula beta. La dosis inicial es de 100 mg/8 h y se va aumentando la dosis si es preciso hasta 1200 mg/día repartidas en 2-3 dosis/día (dosis habitual: 100-200 mg/8 horas). Los efectos adversos son: retención de líquido (puede precisar diuréticos), e hirsutismo.
- Octreótide (Sandostatin® amp 50 y 100 mcg y Sandostatin Lar® vial 10, 20 y 30 mg) y Lanreótide (Somatulina® vial 30 mg y Somatulina Autogel® 60, 90 y 120 mg): Análogos de somatostatina que en altas dosis pueden bloquear la liberación de insulina. Están indicados para el control de los síntomas (entre ellos la hipoglucemia) de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionantes. Su eficacia es poco predecible en los insulinomas (50%), sin embargo es una alternativa razonable para pacientes que no responden a diazóxido. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de empeoramiento de la hipoglucemia por bloqueo de la respuesta contrarreguladora (glucagón y GH).
- En las hipoglucemias autoinmunes el tratamiento con corticoides ha demostrado reducir los niveles de anticuerpos (Prednisona 80-100 mg durante las primeras 48-72 horas y luego disminuir tras repuesta inicial a ritmo de 10-20 mg cada 3-7 días hasta dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día, que puede precisarse durante varios meses).
- En las hipoglucemias reactivas el tratamiento se realiza

mediante comidas múltiples poco copiosas y exentas de H de C de absorción rápida.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Cryer PE. Hypoglycemia. In: Melmed S, Polonsky KS y Larsen PR, Kronenberg HM eds. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology 12th edition. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2011. Chap 34.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:709-28.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1069-73.
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine (Baltimore) 2009; 88:141-53.
- Service FJ, Natt N. The prolonged fast. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3973-4.

INSULINOMA

Pinés Corrales PJ

1. INTRODUCCION.

- Tumor más frecuente de los islotes pancreáticos (70-80% de todos los tumores endocrinos pancreáticos funcionantes y 10% de todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos) con una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes y año.
- En una serie de 224 pacientes: el 87% fueron tumores únicos y benignos; el 7% eran múltiples y benignos y el 6% eran insulinomas malignos. El 6% se encuentran asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) suponiendo en este caso el 2º más prevalente por detrás del gastrinoma. Los asociados a MEN1 son más frecuentemente múltiples (86% frente al 3% de múltiples en insulinomas no asociados a MEN1).
- La posibilidad de recidiva o metástasis obliga al diagnóstico preciso y seguimiento a largo plazo.

2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

- **La manifestación clínica** característica es la hipoglucemia de ayuno, habitualmente acompañada de síntomas neuroglucopénicos que pueden o no estar precedidos de síntomas vegetativos. Es importante considerar que en una amplia serie de pacientes con insulinoma, el 6% de los mismos únicamente presentaban hipoglucemia postprandial. Aunque el diagnóstico suele hacerse de media 1,5 años desde el inicio de los síntomas, dado la inespecífico de los mismos (pueden confundirse con clínica neurológica o psiquiátrica), el diagnóstico puede retrasarse en algunos pacientes hasta varias décadas. El 18,5% de los pacientes presenta ganancia de peso.
- **El estudio de confirmación** precisa demostrar la presencia

de unos niveles inapropiadamente altos de insulina en suero durante una hipoglucemia que puede ocurrir de manera espontánea, durante el test de ayuno de 72 horas o tras un test de comida mixta si los síntomas referidos por el paciente eran únicamente postprandiales.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO.

- Se debe determinar en el contexto de una hipoglucemia sintomática: insulina, péptido-C, proinsulina y sulfonilureas y meglitinidas.
- La insulina tiene efecto anticetogénico por lo que los pacientes con insulinoma tienen valores de beta-hidroxibutirato $\leq 2,7$ mmol/L al final de la prueba. La ausencia de hipoglucemia con niveles de beta-hidroxibutirato $> 2,7$ mmol/L durante un ayuno prolongado es indicativo de que el ayuno no ha sido realizado correctamente.
- La insulina tiene efecto antiglucogenolítico por lo que los pacientes con insulinoma mantienen reservas de glucógeno hepático que pueden ser movilizadas tras administrar glucagón (incremento ≥ 25 mg/dL a los 20-30 minutos de la administración).
- Se deberían determinar Ac antiinsulina, pero no necesitan medirse en el momento de la hipoglucemia.
- En caso de hipoglucemia debe descartarse la ingesta de sulfonilureas y meglitinidas.

DATOS BIOQUÍMICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSULINOMA	
GLUCEMIA	< 55 mg/dL
INSULINEMIA	≥ 3 uUI/mL (IQL)
PÉPTIDO C	≥ 200 pmol/L ó $0,6$ ng/ml
PROINSULINA	≥ 5 pmol/L

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN.

- TC helicoidal de alta resolución (TCAR) y ecografía transabdominal: son las pruebas de imagen no invasivas de primera elección y ofrecen una sensibilidad global del 70%.

- RM: útil para detectar metástasis hepáticas y diferenciarlas de la hiperplasia nodular focal hepática o el hepatocarcinoma.
- Gammagrafía con ^{111}In -pentetreótido: sólo la mitad de los insulinomas expresan receptores para la somatostatina por lo que la sensibilidad es de aproximadamente un 40%.
- PET-TC con ^{18}F -DOPA y gammagrafía con agonistas del receptor de GLP-1 radiomarcados: el primero ha demostrado localizar el tejido pancreático productor de insulina en los pacientes con insulinoma o nesiodioblastosis y el segundo fue capaz de localizar insulinomas no detectados por otras técnicas en 6 pacientes consecutivos (evidencia científica para ambas pruebas limitada)
- Ecografía endoscópica: Su sensibilidad global es del 75% pero puede detectar insulinomas no detectados previamente con TCAR y ecografía transabdominal.
- Muestreo venoso tras estimulación arterial con calcio. Prueba invasiva en la que se infunde gluconato cálcico en las arterias gastroduodenal, esplénica y mesentérica superior, al tiempo que se determina la concentración de insulina a nivel de la vena hepática derecha. La perfusión de calcio estimula la liberación de insulina en el insulinoma y en el síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma pero no en las células normales por lo que los resultados permitirán orientar el territorio pancreático en el que se encuentra el insulinoma. En el síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma, la inyección intraarterial de calcio se sigue de una respuesta positiva pero inespecífica que nos indica el carácter difuso de la enfermedad.

3. TRATAMIENTO.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

- El tratamiento del insulinoma es la cirugía con una tasa de curación >90-95%, ya que la mayoría son benignos y únicos. Los fracasos terapéuticos quirúrgicos se suelen deber a tumores múltiples, malignos, no localizados previamente a la cirugía o asociado a la presencia del síndrome de

hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma.

- La técnica quirúrgica (vía laparoscópica o con laparotomía y con enucleación del tumor, pancreatectomía distal parcial, enucleación más pancreatectomía parcial, procedimiento de Whipple o pancreatectomía total) suele ser decidida por el cirujano y dependerá de si el tumor ha sido o no localizado con pruebas de imagen previas a la intervención y, en caso positivo, del tamaño, el aspecto radiológico y la localización del mismo.
- La monitorización de la glucemia postoperatoria puede ser útil para valorar la posibilidad de recidiva tumoral y el riesgo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.
- La incidencia acumulada de recurrencia es del 5% a 10 años y del 7% a 20 años en los pacientes con insulinoma no asociado a MEN1 y del 20% a los 10 y 20 años en los pacientes con insulinoma asociado a MEN1.

TRATAMIENTO MÉDICO PARA CONTROL DE LOS SÍNTOMAS.

- Indicado en pacientes en los cuales el insulinoma no es identificado en la exploración pancreática y cuando el paciente no es candidato o rechaza la cirugía.
- Diazóxido (Proglicen® cápsulas 100 mg-medicación extranjera): disminuye la secreción de insulina actuando en los canales de potasio de la célula beta. La dosis inicial es de 100mg/8h y se va aumentando la dosis si es preciso hasta 1200 mg/día repartidas en 2-3 dosis/día (dosis habitual: 100-200 mg/8 horas). Los efectos adversos son: retención de líquido (puede precisar diuréticos), e hirsutismo. Debe retirarse una semana antes de la cirugía.
- Octreótide (Sandostatin® amp 50 y 100 mcg y Sandostatin Lar® vial 10, 20 y 30 mg) y Lanreótide (Somatulina® vial 30 mg y Somatulina Autogel® 60, 90 y 120 mg): Análogos de somatostatina que en altas dosis pueden bloquear la liberación de insulina. Su eficacia es poco predecible en los insulinomas (50%), sin embargo es una alternativa razonable para pacientes que no responden a diazóxido. Debe

tenerse en cuenta la posibilidad de empeoramiento de la hipoglucemia por bloqueo de la respuesta contrareguladora (glucagón y GH).

- Everolimus (Afinitor® 5 y 10 mg)-medicamento de dispensación hospitalaria: indicado en tumor neuroendocrino pancreático bien o moderadamente diferenciado con metástasis o en el que la cirugía no es posible y que se encuentra en progresión. Aunque la experiencia es limitada, puede resultar útil en el control de la hipoglucemia en casos refractarios.

INSULINOMAS MALIGNOS.

- Suponen el 5-10% del total de insulinomas. El diagnóstico se establece por la presencia de metástasis, habitualmente hepáticas o ganglionares. Su supervivencia es menor que en los insulinomas benignos pero mejor que en los pacientes con carcinoma pancreático acinar.
- La cirugía citoreductora está indicada siempre que sea posible, así como la resección de metástasis localizadas. También se pueden tratar las metástasis hepáticas con quimioembolización y con radiofrecuencia. El trasplante hepático se ha realizado en algún caso (evidencia científica limitada).
- Quimioterapia sistémica: la combinación de estreptozotocina con doxorubicina ha sido el régimen más utilizado pero presenta importantes limitaciones por sus efectos secundarios y las dudas sobre su eficacia.
- Everolimus (Afinitor® 5 y 10 mg) y Sunitinib (Sutent® 12,5, 25 y 50 mg)-medicamentos de dispensación hospitalaria: ambos indicados en el tratamiento del tumor neuroendocrino pancreático bien o moderadamente diferenciado con metástasis o en el que la cirugía no es posible y que se encuentra en progresión.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Cryer PE. Hypoglycemia. In: Melmed S, Polonsky KS y Larsen PR, Kronenberg HM eds. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology 12th edition. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2011: Chap 34.

- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1069-73.
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Related Cancer* 2008; 15:409-27.
- Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18-F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1237-44.
- Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4398-405.
- Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH, et al. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist* 2011; 16:783-7.
- Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, et al. Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery* 1993; 113: 242-9.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumors syndromes; advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113:1807-43.
- Hirshberg B, Cochran C, Skarulis HC, et al. Malignant insulinoma. *Cancer* 2005; 104:264-7.
- De Herder WW, Van Schaik E, Kwekkeboom D, et al. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:277-84.

TUMORES CARCINOIDES

Peralta M

1. CONCEPTO.

- Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas que se originan a partir de células enterocromoafines del tracto gastrointestinal, respiratorio o genitourinario.
- Son poco frecuentes, con una incidencia <3 casos/100.000 habitantes (algo > en raza negra).
- El pico de incidencia ocurre entre los 50 y 70 años de edad.
- El 55% se localizan en el tracto gastrointestinal, intestino delgado sobre todo: ileon (45%), recto (20%), apéndice (15%), colon (11%), estómago (7%); y un 30% en el aparato respiratorio.
- El 22% se asocia con la aparición de otros tumores no-carcinoides.

2. CLASIFICACIÓN.

- Los tumores carcinoides se pueden dividir en benignos o malignos en función de la presencia o no de metástasis. La probabilidad de presentar metástasis se relaciona con el tamaño y la localización del tumor primario (más frecuente en los carcinoides de intestino delgado y colon).

CLASIFICACIÓN POR ORIGEN EMBRIONARIO

Tumores carcinoides del intestino anterior	<ul style="list-style-type: none"> – árbol bronquial, – pulmones, – estómago.
Tumores carcinoides del intestino medio	<ul style="list-style-type: none"> – intestino delgado, – apéndice, – colon proximal.
Tumores carcinoides del intestino posterior	<ul style="list-style-type: none"> – colon distal, – recto, – tracto genitourinario.

CLASIFICACIÓN CLÍNICOPATOLÓGICA DE LA OMS	
Tumor endocrino bien diferenciado	Grado I: comportamiento benigno Grado II: comportamiento incierto
Carcinoma endocrino bien diferenciado	Grado III: potencial maligno bajo
Carcinoma endocrino pobremente diferenciado	Grado IV: potencial maligno alto
Tumores mixtos endo-exocrinos	

3. CLÍNICA.

- La gran mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se hace accidentalmente.
- Carcinoides digestivos: oclusión intestinal, dolor abdominal, sangrado, isquemia mesentérica en los tumores de gran tamaño.
- Carcinoides pulmonares: el 50-60% hallazgo rutinario en Rx tórax. Dolor torácico, tos, hemoptisis, neumonía, síndrome de Cushing por secreción de ACTH o CRH (otras secreciones más infrecuentes: IGF-1, ADH).

SÍNDROME CARCINOIDE.

- Aparece en <10% de los pacientes.
- Se produce por acción de múltiples sustancias liberadas por los tumores carcinoides a la circulación sanguínea: aminas (triptófano, serotonina, histamina), calcitreína, prostaglandinas y polipéptidos (VIP, somatostatina, gastrina, insulina, ACTH...).
- Gran parte de estas sustancias se inactivan en el hígado. Por este motivo, los carcinoides intestinales sólo presentan síntomas cuando metastatizan al hígado. Los carcinoides de localización extra-intestinal (principalmente pulmón y ovario) pueden dar clínica sin necesidad de metástasis hepáticas ya que liberan sus productos directamente a la circulación sistémica.

- Síntomas: en la piel (*flushing* facial acompañado de hipotensión y taquicardia, telangetasias venosas, cianosis, pelagra), en el sistema gastrointestinal (diarrea), en el sistema respiratorio (broncoespasmo), en el sistema cardiovascular (cardiopatía valvular por depósito de fibrina en las válvulas).
- “*Crisis carcinoide*”: hipotensión grave y prolongada que se puede asociar a arritmias, disnea o disfunción del SNC. Puede ocurrir tras la palpación del tumor (ya sea durante las maniobras de exploración o en la cirugía), en la inducción de la anestesia o con la quimioterapia.

4. DIAGNÓSTICO.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS.

- Ácido hidroxil-indolacético en orina de 24h. Falsos +/- por fármacos y alimentos. Aumenta en las enf. malabsortivas como celiaca. No es útil en los carcinoides de intestino anterior (pulmonares y gástricos).
- Cromogranina A en plasma. Falsos positivos en insuficiencia renal o hepática, hipergastrinemia, EII, HTA, insuficiencia cardíaca y otros tumores.
- *Tests* de provocación: con epinefrina o con pentagastrina.

PRUEBAS DE IMAGEN.

- Octreoscan (gammagrafía con ^{111}In -pentetreótido). S 80-100% para tumores carcinoides del intestino medio.
- PET con C-5-hidroxitriptófano (S 85%)
- TC (S 80-90% para metástasis, S 40-50% para tumor primario) o RM (S 85-100% para tumores de islotes pancreáticos).
- Otras: carcinoides bronquiales (Rx tórax, TAC, broncoscopia), carcinoides intestinales (estudios baritados, endoscopia con videocápsula, angiografía). Si síndrome carcinoide hacer ecocardiograma para valorar cardiopatía.

5. TRATAMIENTO.

TUMOR CARCINOIDE LOCALIZADO.

- Quirúrgico (resección +/- amplia según lugar de origen).

TUMOR CARCINOIDE METASTATIZADO.

- Resección de metástasis de SNC aisladas o hepáticas sólo en casos muy seleccionados. Se puede intentar embolización o quimioembolización a través de la arteria hepática, crioablación o ablación por radiofrecuencia.
- Análogos de somatostatina (ocreótido o lanreótido) +/- Interferón alfa (estabilizan el crecimiento del tumor). Quimioterapia en los que presenten un comportamiento más maligno. Nuevos fármacos (sunitinib, everólimus): ver tema de TNEGP.

SÍNDROME CARCINOIDE.

- Evitar factores desencadenantes (alcohol, aumento de presión intrabdominal).
- Suplementos de niacina para evitar pelagra.
- Diarrea: loperamida, antiserotoninergicos (ondasetron), colestiramina tras resección ileal.
- Broncoespasmo: teofilina, agonistas β -2 (salbutamol), corticoides.
- Insuficiencia cardiaca: diuréticos, cirugía valvular.
- En los cuadros muy sintomáticos: **Octeótrido** (*Sandostatin Lar*[®]) 10-30 mg/28 d im (se recomienda añadir al inicio *Sandostatin*[®] 150 mg/8 h sc hasta el control de los síntomas). Efectos secundarios: desarrollo de coleditiasis (control ecográfico cada 6 meses; uso de ácido ursodesoxicólico de forma profiláctica), molestias gastrointestinales. Lanreótido (*Somatulina autogel*[®]) 60-120 mg/28 d sc profunda.
- Profilaxis de crisis carcinoide: sueroterapia + octeótrido (si ya recibía tratamiento previo con ASS, un bolo suplementario de 250-500 mcg sc 1-2 h antes; si no recibía tratamiento previo, un bolo de 500 mcg sc 1-2 h antes y en caso de urgencia un bolo de 500-1000 mcg iv).
- Tratamiento de crisis carcinoide: octeótrido 50-500 mcg/8 h sc. Si no hay respuesta asociar IFN alfa.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Capdevila J et al. "Guía Práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos" (2010) EdikaMed.

- “Tumores carcinoides, síndrome carcinoide y trastornos relacionados” (Cap. 44. Pág. 1837) en Williams “Tratado de Endocrinología” 11th Edition (2009). Saunders.
- “Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas” (Cap.93. Pág. 701) en “Harrison TR et al “Principios de Medicina Interna” 15th edition (2002). Mc Graw Hill.
- Kulke MH et al: “Carcinoid tumors” N Engl J Med 1999; 340:858.
- Modlin IM et al. “A 50 year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?” Am J Gastroenterol 2004; 99:23.
- Modlin IM et al. “A 5 decade analysis of 13715 carcinoid tumors” Cancer 2003; 97:934.
- Maggard MA et al.” Updated population-based review of carcinoid tumors” Ann Surg 2004; 240:117.
- Caplin ME et al.”Carcinoid tumor” Lancet 1998; 352:799.
- Soga J “ Early stage carcinoids of the gastrointestinal tract” Cancer 2005; 103:1587.
- Borch K et al. “Gastric carcinoids. Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type” Ann Surg 2005; 242:64.
- Schindl M et al. “Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment” Arch Surg 2001; 136:49.
- O’Toole D et al. “Treatment of carcinoid syndrome: A prospective crossover evaluation of lanreotide.
- Vs octeotride in terms of efficacy, patient acceptability and tolerance” Cancer 2000; 88:770.
- Caplin ME et al. “Multimodality treatment for gastric carcinoid tumor with liver metastases” Am J Gastroenterol 1998; 93:1945.
- Tomassetti P et al. “Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues” N Engl J Med 2000; 343:551.
- Imtiaz KE et al. “Complete histological regression of metastatic carcinoid tumor after treatment with octeotride” Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53:755.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS (TNEGEP)

Peralta M

1. CONCEPTO:

- Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP), son neoplasias poco frecuentes. Se pueden dividir en 2 grupos:
 - **Tumores funcionantes:** representan el 85%. Producen hormonas biológicamente activas (insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, VIP...) responsables de la clínica característica de cada síndrome.
 - **Tumores no funcionantes:** representan el 15% restante. Provocan síntomas secundarios al efecto masa (obstrucción de la vía biliar o del duodeno, hemorragia digestiva...).

2. INSULINOMA.

- Es el más frecuente de los TNEGEP, representando el 60%.
(Ver tema correspondiente).

3. GASTRINOMA (Síndrome de Zollinger-Ellison).

- Supone el 20% de los TNEGEP.
- El 75% de los casos son formas esporádicas y el 25% se asocia a MEN-1.
- Un 70-80% tienen metástasis al diagnóstico, siendo el hígado el lugar más común.

CLÍNICA.

- Múltiples úlceras pépticas recidivantes de localizaciones atípicas por la hipersecreción ácida.
- Diarrea.
- Dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO.

- Concentración de gastrina sérica en ayunas mayor de 200 pg/mL.
- Hipersecreción de ácido gástrico (producción de ácido basal >15 mEq/h o >5 mEq/h después de la cirugía para la resección del ácido). Sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones los 14 días previos ni con antagonistas del receptor H2 los tres días previos.
- Test de estimulación con secretina: se puede valorar cuando la secreción de gastrina está entre 200-1000 pg/ml para diferenciar de otras causas de hipergastrinemia (anemia perniciosa, gastritis crónica, cáncer gástrico, aclorhidria, infección por H. pylori, insuficiencia renal o hepática, feocromocitoma, hipercalcemia). La secretina aumenta la secreción de gastrina en los pacientes con gastrinoma.
- Pruebas de imagen: octreoscan (gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótido), ecografía endoscópica, TC helicoidal, angiografía con cateterización venosa.

TRATAMIENTO.

- Gastrinoma esporádico sin metástasis: cirugía. Más del 40% de los pacientes mantienen hiperclorhidria tras la cirugía, para evitarla se puede realizar una vagotomía proximal durante el acto quirúrgico o bien tratamiento antisecretor a largo plazo.
- Gastrinoma asociado a MEN-1: generalmente tumores múltiples, tratamiento médico con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 60-160 mg/d; pantoprazol 120-240 mg/d).
- Metástasis de gastrinoma: ver tratamiento tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes

4. VIPOMA (Síndrome de Verner-Morrison).

- El péptido intestinal vasoactivo (VIP) provoca un aumento de la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal por activación de la adenilato ciclasa de las células del epitelio intestinal.

- Los tumores productores de VIP habitualmente se localizan en el páncreas, aunque otras neoplasias no pancreáticas pueden secretarlo: carcinoma broncogénico, carcinoma de colon, feocromocitoma, hepatoma, ganglioneuroblastoma y tumores adrenales.
- Son tumores muy poco frecuentes.

CLÍNICA.

- Diarrea acuosa masiva (volumen de heces >700 mL/d) intermitente y recurrente y que no cede con el ayuno. Cursa con *hipopotasemia* y deshidratación.
- *Hipoclorhidria*.
- Otros síntomas: dolor abdominal, hiperglucemia, hipercalcemia, 15% rubefacción de cabeza y tronco

DIAGNÓSTICO.

- Demostración de diarrea secretora: osmolaridad de las heces próxima a la del plasma.
- Concentración sérica de VIP: >200 pg/mL.
- Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía endoscópica.

TRATAMIENTO.

- Reposición hidroelectrolítica (a veces hasta 5 l/día y 350 mEq K⁺/día).
- Control de la diarrea: análogos de somatostatina como octreótido (*Sandostatin*[®] 50-100 ng/8 h sc; *Sandostatin Lar*[®] 10-30 mg/28 d IM) o lanreótido (*Somatulina autogel*[®] 60-120 mg/28 d sc). En los casos resistentes se pueden asociar glucocorticoides (Prednisona 60-100 mg/d).
- Resección del tumor en casos localizados.
- Si metástasis: ver tratamiento tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes.

5. GLUCAGONOMA.

- Tumor muy raro que se origina en las células α pancreáticas, productoras de glucagón.
- El tumor suele ser de gran tamaño en el momento del

diagnóstico, presentando metástasis (las más frecuentes: hepáticas).

- El pronóstico no es malo, incluso en los casos con metástasis, ya que es un tumor de crecimiento lento.

CLÍNICA.

- *Síndrome de las 4 D*: dermatosis, diarrea, depresión, deep vein thrombosis:
 - Diabetes mellitus: de carácter moderado (la secreción de insulina por las células β está conservada).
 - Eritema migratorio necrolítico: placas o pápulas eritematosas de distribución en extremidades, cara y periné, dolorosas o pruriginosas, por necrólisis superficial. Glositis, queilitis o blefaritis por afectación mucosa.
 - Otros síntomas: pérdida de peso, molestias gastrointestinales, anemia normocítica normocrómica, trombosis venosa con riesgo de tromboembolismo, síntomas neurológicos, hipolipidemia, hipoaminoacidemia.

DIAGNÓSTICO.

- Concentración sérica de glucagón: >500 pg/mL.
- Cosecreción (50%): VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH.
- Pruebas de imagen: TAC, octreoscan, ecografía endoscópica en el caso de tumores pequeños (<3 mm).

TRATAMIENTO.

- Resección del tumor en los casos localizados.
- Si metástasis: ver tratamiento tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes.

6. SOMATOSTATINOMA.

- La somatostatina es un péptido que inhibe la secreción de varias hormonas (insulina, glucagón, gastrina, colescistoquinina, GH) y la secreción exocrina pancreática.
- El somatostatinoma es un tumor raro que se origina en las células D del páncreas.

- Un 30% de los casos, origen intestinal (duodeno, intestino delgado); aislado o MEN-1.
- Habitualmente tumor de mal pronóstico, ya que suele haber metástasis en el momento del diagnóstico.
- Se asocia con la enfermedad de Von Recklinghausen (NF-1) y von Hippel-Lindau (¡ojo! feocromocitoma).

CLÍNICA.

- Dolor abdominal y pérdida de peso.
- Tumores de localización pancreática: triada clásica secundaria a la secreción de somatostatina (diabetes mellitus, colelitiasis y diarrea con esteatorrea).
- Tumores intestinales: síntomas locales por efecto masa.

DIAGNÓSTICO.

- Concentración sérica de somatostatina: > 160 pg/mL.
- Cosecreción: insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, sustancia P, glucagón.
- Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía, octreoscan.

TRATAMIENTO.

- Cirugía en los casos localizados.
- Si metástasis: ver tratamiento tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes

7. TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES.

- Producen cromogranina A y B (100%), PP (58%), hCG (40%), β HCG (20%) pero sin síndrome específico.
- Generalmente invasores, metastásicos en un 40-50% al diagnóstico y con una supervivencia a los 5 años del 30-50%.

CLÍNICA.

- Hallazgo incidental en 10-50% de los casos.
- Dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, astenia, hemorragia digestiva, masa abdominal.

DIAGNÓSTICO.

- Cromogranina A (S 60-100 %, E 70-100 %).
- Polipéptido pancreático (PP). La combinación de cromogranina A y PP tiene una sensibilidad de un 95%. Test de PP tras estimulación con comida, especialmente útil en diagnóstico precoz de tumores neuroendocrinos pancreáticos en pacientes con MEN 1.
- TC, RMN, ecoendoscopia, octreoscan.
- Diagnóstico definitivo histológico.

TRATAMIENTO.

- Quirúrgico si es posible.
- Si no es resecable:
 - Análogos de somatostatina: octreótido (*Sandostatin*[®] 50-100 ng/8 h sc; *Sandostatin Lar*[®] 10-30 mg/28 d im) o lanreótido (*Somatulina autogel*[®] 60-120 mg/28 d sc) y/o IFN y/o QT.
 - Nuevos fármacos. Inhibidores de tirosinquinasa: sunitinib (*Sutent*[®] 37.5 mg/d vo). Inhibidores de mTOR: everólimus (*Affinitor*[®] 10 mg/d vo).
 - Locorregional hepático: embolización de la arteria hepática, quimioembolización, radiofrecuencia o crioterapia.
 - Cirugía paliativa citorreductora.
 - Radionúclidos.

SEGUIMIENTO.

- Enfermedad resecada: cada 6 meses clínica y bioquímica (cromogranina A, 5-HIAA), imagen anual (fundamentalmente TC).
- Enfermedad metastásica: cada 3 meses clínica y bioquímica (cromogranina A, 5-HIAA y marcadores específicos elevados al diagnóstico), imagen semestral (TC, RM, octreoscan).

8. BIBLIOGRAFÍA.

- Díaz-Rubio E et al. "Tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos" Revisiones en Cáncer 2012; 26(1).
- Capdevila J et al. "Tumores neuroendocrinos: la era de las terapias dirigidas"

Endocrinol Nutr 2012; 59(7):438-451.

- Capdevila J et al. "Guía Práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos" (2010) EdikaMed.
- Kjell Öberg. "Advances in Neuroendocrine Tumor Management" (2011).
- "Hormonas gastrointestinales y tumores endocrinos del intestino" (Cap.38. Pág.1691) en Williams "Tratado de Endocrinología" 11th Edition (2009). Saunders
- "Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas" (Cap.93. Pág. 701) en Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15th edition (2002). Mc Graw Hill.
- Modlin IM et al. "Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today)" Gastroenterology 1997; 112:583.
- Lamberts SW et al."Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors" N Engl J Med 1993; 323:1246.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Roa C

Las Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM o MEN del inglés *multiple endocrine neoplasia*) representan un conjunto de síndromes de herencia autosómica dominante, con alto grado de penetrancia y variable grado de expresividad, en los que se produce una transformación maligna de varias glándulas de secreción endocrina en diferentes miembros de una misma familia. Se trata de trastornos poco frecuentes pero con importantes repercusiones clínicas.

1. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO.

- Caso de MEN-1: se define como la presencia de 2 de los 3 tumores principales relacionados con MEN-1: adenoma paratiroideo, tumor pancreático y adenoma hipofisario.
- MEN-1 familiar: al menos un caso de MEN-1 + al menos un familiar de 1er grado con uno de los 3 tumores principales.
- Se han descrito hasta otros 20 tumores endocrinos y no-endocrinos relacionados con el MEN-1: tumores carcinoides, adrenales, tiroideos, gastrinomas duodenales, lipomas, colagenomas, angiofibromas faciales...
- Prevalencia: 0,02-0,2 casos por 1000 habitantes.

GENÉTICA.

- Herencia autosómica dominante.
- El gen responsable se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) y codifica la proteína "menina". Se trata de un gen supresor por lo que la pérdida de su función favorece la proliferación celular.
- Se han descrito más de 300 mutaciones en el exón 9 del gen MEN-1.
- Las mutaciones en este gen son de alta penetrancia. El 90% de los portadores desarrollaran algún tumor antes de los 40 años y el 100% antes de los 60.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Hiperparatiroidismo primario.

- Es la manifestación más frecuente y precoz del MEN-1, presente casi en el 100% de los pacientes.
- Edad de aparición: 20-40 años (¡20 años antes que la forma esporádica!). Predominio masculino (al revés que en los esporádicos).
- La histología más frecuente es la hiperplasia y con afectación múltiple (tres o cuatro glándulas).
- Tratamiento: cirugía. En los pacientes asintomáticos existe controversia entre cirugía o actitud expectante (debido a su alta tasa de recurrencia que requiere reintervención).

Tumores entero-pancreáticos.

- Aparecen en el 30-75% de los pacientes.
- A partir de la 3ª década de vida pueden ser diagnosticados mediante pruebas bioquímicas o de imagen, pero no suelen dar síntomas hasta los 40 años (siendo 2/3 subclínicos).
- En el 50% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico (principal causa de morbi-mortalidad en MEN-1).
- Suelen ser multicéntricos y localizarse en páncreas o duodeno.
- Los pancreáticos pueden expresar múltiples hormonas (gastrina, insulina, polipéptido pancreático, glucagón, somatostatina, gastrina, VIP), los duodenales sólo gastrina.
- Histología: adenomas o carcinomas.
- Orden de frecuencia en relación a la secreción hormonal: gastrinomas (60%), insulinomas (15-30%), glucagonomas (3-10%), VIPomas (5%), tumores no funcionantes (5%).
- *Diagnóstico:*
 - *Screening* bioquímico: glucosa en ayunas, gastrina, insulina, péptido C, proinsulina, glucagón, cromogranina A.
 - Sospecha de gastrinoma: medición de la secreción ácida gástrica basal o de la gastrinemia tras estímulo con secretina.
 - Sospecha de insulinoma: test de ayuno.

- Pruebas de imagen: octreo-scan, ecografía endoscópica, TAC, RM.
- *Tratamiento*: quirúrgico en el caso de insulinooma, médico en el resto (inhibidores de la bomba de secreción de protones y análogos de somatostatina). El tratamiento del gastrinoma solitario es quirúrgico, pero en los casos asociados a MEN-1 suelen ser múltiples o presentar metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la cirugía no suele estar indicada.

PRUEBAS DE *SCREENING* EN PORTADORES DE GEN MEN-1

Hiperparatiroidismo primario	– Medición anual de calcemia y PTH.
Tumores entero-pancreáticos	– Medición anual de gastrina basal y tras estímulo con secretina; secreción ácida gástrica basal; glucemia basal, insulina, proinsulina, glucagón y péptido C; cromogranina A. – Control de imagen cada 3 años: TAC, RM, octreo-scan.
Tumores hipofisarios	– Medición anual de prolactina, IGF-1, ACTH y cortisol. – RM selar cada 3 años.
Tumores carcinoides	– RX tórax periódica (carcinoides tímico). – TAC cada 3 años (carcinoides bronquial, intestinal).

Tumores hipofisarios.

- Aparecen en el 10-60% de los pacientes, pero sólo provocan síntomas en 15-20% de los casos.
- Se diferencian de los esporádicos en que la mayor parte son macroadenomas (85%) y presentan un comportamiento más agresivo.
- Orden de frecuencia: prolactinomas (60%), GHomas (25%), ACTHomas (3-10%), tumores no funcionantes (5-10%).

- Screening: prolactina, IGF-1, ACTH, RM región selar.
- Tratamiento: como el de los casos esporádicos.

ESTUDIO GENÉTICO.

- Sirve para confirmar el diagnóstico clínico, identificar a los familiares de riesgo y dar consejo genético. Debe realizarse antes de los 5 años de edad.
- Está indicado en:
 - Paciente con dos o más tumores asociados a MEN-1.
 - Familiares de pacientes con mutación de MEN-1.
 - Pacientes con tumores aparentemente esporádicos que no cumplen criterios de MEN-1 pero que presentan algunas peculiaridades que los hacen sospechosos (aparición precoz, multicentricidad).

2. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2.

El MEN-2 se subdivide en 3 síndromes principales de herencia autosómica dominante:

MEN-2A: representa el 75% de los MEN-2 y se caracteriza por la triada:

- *Carcinoma medular de tiroides (CMT):* es la manifestación más precoz y frecuente, presente en casi el 100% de los casos. Suele aparecer en la infancia. Habitualmente multicéntrico y bilateral.
- *Feocromocitoma:* presente en 30-50% de los casos. Bilateral en 1/3 de los pacientes. Por lo general aparece más tarde que el CMT (aproximadamente 10 años).
- *Hiperparatiroidismo primario por hiperplasia:* 20-30% de los casos.
- Existe un subgrupo de pacientes que presentan *MEN-2A con liquen amiloideo:* triada característica + lesiones cutáneas papulares, pruriginosas y pigmentadas en espalda y extremidades, secundarias al depósito de amiloide.

MEN-2B: es la variante más grave del MEN-2 y presenta:

- *Carcinoma medular de tiroides:* manifestación más frecuente.

Aparece a una edad más temprana y resulta más agresivo que en el MEN-2A.

- Feocromocitoma: presente en casi el 40% de los pacientes.
- Ganglioneuromatosis múltiple: de localización mucosa (labios, lengua, párpados) e intestino.
- Hábito *marfanoide* (sin ectopia lentis ni alteraciones aórticas).

Carcinoma Medular de Tiroides Familiar: este síndrome no se asocia con ninguna de las otras manifestaciones del MEN-2A y del 2B. Para su diagnóstico, la familia debe cumplir estrictamente los siguientes criterios:

- Más de 10 de miembros afectados.
- Sin evidencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo en ninguno de los individuos afectados o de riesgo.
- Varios de los portadores o de los sujetos afectados deben tener más de 50 años.

GENÉTICA.

- *El diagnóstico genético tiene una importantísima repercusión clínica.* Debida a la alta mortalidad derivada del CMT, se debe realizar tiroidectomía profiláctica en los pacientes con estudio genético positivo.
- El 99% de los casos-índice de MEN-2 presentan mutaciones germinales en el proto-oncogen RET, localizado en el cromosoma 10. La proteína RET es una tirosín-quinasa de la membrana celular implicada en la traducción de señales de crecimiento y diferenciación en varios tejidos.
- Las variaciones fenotípicas se deben a mutaciones específicas en determinados codones del gen. El análisis de estas mutaciones permite clasificar a los pacientes en alto, medio y bajo riesgo para CMT y planificar el momento óptimo para la realización de una tiroidectomía profiláctica en los portadores. (*Ver capítulo Cáncer de Tiroides de este manual*).
- Cuando se detecta un caso con mutación RET, se debe realizar estudio genético a todos sus familiares de primer grado:

- En los familiares con estudio genético positivo: tiroidectomía precoz profiláctica y seguimiento bioquímico para la detección de otros tumores.
- En los familiares con estudio genético negativo: no es necesario tiroidectomía ni seguimiento.
- Existen familias con MEN-2 en las que no se ha encontrado mutación RET. En estos casos, todos los miembros requieren seguimiento ecográfico y bioquímico para detección precoz de CMT y de los otros tumores.

SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO.

- El *screening* bioquímico para la detección precoz de CMT se realizarán:
 - En aquellas familias en las que no se ha encontrado mutación RET.
 - En los pacientes con estudio genético positivo en los que se pospone la tiroidectomía.
- Además se hará *screening* bioquímico periódico para detección precoz de feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO MEN-2	
CMT	- Calcitonina sérica basal. - Test de estimulación con calcio. - Antígeno carcino-embriionario (CEA).
Feocromocitoma	- Metanefrinas en plasma. - Catecolaminas y metanefrinas en orina 24 horas. ANUAL DESDE 5º AÑO DE VIDA.
Hiperparatiroidismo primario	- Calcio sérico. - PTH sérica. ANUAL DESDE 10º AÑO DE VIDA.

3. BIBLIOGRAFÍA.

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 5658-5671.
- Gagel RF, Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia en "Williams Textbook of Endocrinology" 11th edition. Saunders. 2008. pp 1705-1746.

- Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol.* 2004; 5(4):315-325.
- Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012; 44(5):328-333.
- Wohllk N, Schweizer H, Eric Z, Schmid KW, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(3):371-382.

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

Roa C

Los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes se definen por la coexistencia de al menos dos endocrinopatías de naturaleza autoinmune en un mismo sujeto. Pueden asociarse con otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas. En general, son trastornos de base genética en los que factores ambientales no bien definidos desencadenan una respuesta autoinmunitaria.

1. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1.

- Denominado también APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal dystrophy*) o síndrome de Whitaker.
- Síndrome muy poco frecuente caracterizado por la presencia de *candidiasis mucocutánea crónica*, *hipoparatiroidismo* e *insuficiencia adrenal autoinmune*. Para diagnosticarlo, al menos dos de las tres enfermedades deben estar presentes en un mismo sujeto.
- Se trata de un trastorno monogenético de herencia autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el *gen regulador autoinmunitario (AIRE)* del cromosoma 21q22. También están descritos casos esporádicos.
- Las primeras manifestaciones aparecen durante la primera infancia, entre los 3-5 años, y la evolución completa del síndrome normalmente se produce antes de los 20 años. No obstante, pueden aparecer nuevos componentes a cualquier edad por lo que se requiere un seguimiento de por vida.
- La **candidiasis** recurrente se debe a una alteración de las células T contra *Candida Albicans* y suele ser la primera manifestación del síndrome (antes de los 5 años de edad). Afecta habitualmente a la mucosa oral y las uñas y con menor frecuencia a otras mucosas como la esofágica, la anal y la vaginal. Las formas más leves consisten en una queilitis

angular intermitente y las más graves en una inflamación aguda de casi todas las mucosas. La candidiasis sistémica es muy rara porque la respuesta humoral de los linfocitos B es normal. Los pacientes tienen un aumento significativo del riesgo de desarrollar carcinoma de mucosa oral, lengua o esófago.

- El **hipoparatiroidismo** habitualmente aparece antes de los 15 años. Si ocurre durante el periodo neonatal se debe hacer diagnóstico diferencial con el síndrome de Di George (agenesia de las glándulas paratiroides).
- La **insuficiencia suprarrenal** suele diagnosticarse antes de los 40 años, aunque se han descritos casos en los primeros años de vida. La edad media habitual de aparición suele ser en torno a los 14 años.
- La distrofia ectodérmica se manifiesta como un punteado ungueal, queratopatía e hipoplasia del esmalte dental.
- Otras endocrinopatías autoinmunes que se asocian con menor frecuencia son: hipogonadismo hipergonadotropo, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune e hipofisitis linfocítica.
- Puede presentarse junto con otras enfermedades autoinmunes: anemia perniciosa, gastritis crónica autoinmune, hepatitis crónica autoinmune, síndrome de Sjögren, alopecia, vitíligo, queratoconjuntivitis.
- Otras características adicionales del síndrome son la atrofia esplénica, la colelitiasis y la malabsorción por esteatorrea de origen incierto.
- Tratamiento: ciclos periódicos de antifúngicos, sustitución hormonal según las deficiencias presentes (dificultado por la malabsorción intestinal) e inmunosupresores en los casos de hepatitis. Los pacientes con asplenia deben vacunarse contra el neumococo.

2. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2.

- Este síndrome es más frecuente que el tipo 1, con una prevalencia de 1-4 casos/100.000 habitantes.

- Es más común en mujeres que en hombres y suele mostrar una agregación familiar.
- De herencia poligénica, se ha asociado con los haplotipos HLA clase II: DR3 y DR4.

ENFERMEDADES QUE SE ASOCIAN EN EL SPA TIPO 2

Se define por el desarrollo en el mismo paciente de dos o más de las siguientes entidades:

- Enfermedad de Addison.
- Enfermedad de Graves.
- Tiroiditis autoinmune.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico.
- Hipofisitis linfocítica.

Otras enfermedades que se asocian con elevada frecuencia en estos pacientes y/o en sus familiares:

- Miastenia gravis.
- Enfermedad celiaca.
- Vitíligo.
- Alopecia areata.
- Serositis, miositis intersticial.
- Anemia perniciosa.
- Síndrome de Sjögren.
- Artritis reumatoide.

- Clásicamente se definía como **síndrome de Schmidt** a la asociación de insuficiencia suprarrenal y enfermedad tiroidea autoinmune; **síndrome de Carpenter** a la asociación de insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus tipo 1; **Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 3**: enfermedad tiroidea autoinmune con diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, vitíligo o alopecia.
- Los autoanticuerpos órgano-específicos pueden detectarse incluso en ausencia del cuadro clínico.
- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene un riesgo de

un 15-20% de desarrollar hipotiroidismo, de un 5-10% de enfermedad celiaca y de 1,5% de presentar autoinmunidad suprarrenal.

- **Tratamiento:** se instaurará el tratamiento sustitutivo para cada entidad específica teniendo en cuenta que:
 - Es necesario evaluar la función suprarrenal en todo paciente hipotiroideo en el que se sospeche la coexistencia de una enfermedad de Addison ya que el inicio de tratamiento con tiroxina antes que la sustitución con corticoesteroides puede desencadenar una crisis addisoniana.
 - En un paciente con diabetes tipo 1 una disminución de los requerimientos de insulina puede ser uno de los primeros indicios de una enfermedad de Addison no diagnosticada.
- **Cribado:** ante todo paciente con una enfermedad autoinmune y sus familiares de primer grado se debe vigilar la aparición de nuevas enfermedades autoinmunes a lo largo de la vida.
 - En los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 está justificado el cribado anual de patología tiroidea (mediante determinación de TSH y autoanticuerpos tiroideos) y de enfermedad celiaca (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular).
 - Las tiroiditis postparto son muy frecuentes en las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, por lo que se debe estar alerta durante el seguimiento postgestacional.

3. SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES NEONATALES.

- **Síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX):**
 - Enfermedad infrecuente recesiva ligada al cromosoma X. Mutación del gen FOXP3 (cromosoma Xp 11.23-q 13.3).
 - Disfunción inmunológica que provoca enfermedades autoinmunes (diabetes neonatal, hipotiroidismo), enteropatía grave, eccema y eosinofilia.
 - Mortalidad precoz antes de los 3 años.
 - Tratamiento: ciclosporina A, corticoesteroides, trasplante de médula ósea.

PRINCIPALES AUTOANTICUERPOS	
Insuficiencia adrenal autoinmune	ACA (anticuerpos anti-corteza adrenal), anti-enzima 21-hidroxilasa.
Enfermedad tiroidea autoinmune	Anti-peroxidasa, anti-tiroglobulina; TSI (contra receptor tirotropina).
Diabetes mellitus tipo 1.	ICA (anti-citoplasma de células de los islotes), GAD (anti-descarboxilasa de ácido glutámico), IA-2 (anti-proteína tirosina fosfatasa-2), IAA (anti-insulina).
Enfermedad celiaca	Anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio.
Insuficiencia ovárica	Anti-células productoras de esteroides.
Anemia perniciosa	Anti-H ⁺ /K ⁺ adenosín-trifosfatasa de la célula parietal.
Miastenia gravis	Anti-receptor de acetilcolina.

- **Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario:**
 - Síndrome raro provocado por mutaciones en el sistema Fas de la hemostasia tisular.
 - Asocia autoinmunidad tiroidea y diabetes neonatal con anemia hemolítica, fenómenos linfoproliferativos, trombocitopenia, adenopatías y esplenomegalia.

4. OTROS SÍNDROMES QUE ASOCIAN ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES.

- **Síndrome de POEMS:** Discrasia de células plasmáticas, polineuropatía sensitiva-motora progresiva grave, organomegalia, **endocrinopatía (diabetes mellitus, hipogonadismo primario)**, proteína M y cambios

cutáneos. Edad de aparición: 50-60 años. Mal pronóstico (supervivencia tras el diagnóstico menor de 3 años).

- **Síndrome de Kearns-Sayre:** Afectación miopática que cursa con oftalmoplejía y debilidad progresiva, asociada con endocrinopatías (**hipogonadismo primario, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo e hipopituitarismo**).
- **Síndrome de Down:** Aparece con frecuencia enfermedades autoinmunes, especialmente la **tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus**.
- **Síndrome de Wolfram:** **Diabetes insípida, diabetes mellitus**, atrofia óptica bilateral progresiva y sordera neurosensible.
- **Rubeola congénita:** Riesgo aumentado de desarrollar **diabetes mellitus y enfermedad tiroidea** autoinmune.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Anderson MS. Update in Endocrine Autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3663-3670.
- Barker JM, Gottlieb PA. Eisenbarth G. The Immunoendocrinopathy Syndromes en "Williams Textbook of Endocrinology" 11th edition. Saunders. 2008. Pp 1747-1760.
- Eisenbarth G, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350:2068-2079.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2843-2850.
- Wiebolt J, Koeleman BPC, van Haeften TW. Endocrine autoimmune disease: genetics become complex. Eur J Clin Invest 2010; 40(12):1144-1155.

SECCIÓN III. NUTRICIÓN

DISLIPEMIA

Antón T

1. INTRODUCCIÓN Y DIAGNÓSTICO.

- Ante toda dislipemia es importante identificar las formas secundarias: dislipemia diabética, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, hepatopatía colestásica, enolismo, embarazo, fármacos (progestágenos, esteroides anabolizantes, corticoesteroides, inhibidores de la proteasa, ácido cis-retinoico, ciclosporina, tiazidas), así como las formas familiares (*ver tabla 1*). Estas dislipemias tienen un significado y un abordaje específico. En el caso concreto de la hipercolesterolemia familiar monogénica, existen unos criterios clínicos para el diagnóstico, además del estudio genético. Se considera con una puntuación igual o superior a 8 (*ver tabla 2*).
- Por otro lado, la dislipemia es un importante factor de riesgo cardiovascular y existe fuerte evidencia basada en estudios aleatorizados de que la reducción del colesterol total (CT) y el colesterol LDL (c-LDL) disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares. Por ello en la mayoría de los pacientes los valores de CT y c-LDL siguen siendo los objetivos principales de tratamiento. El c-HDL puede contribuir sustancialmente a la estimación del riesgo cardiovascular y recientemente se está dando más importancia a los valores de triglicéridos plasmáticos, pero estos parámetros no están actualmente incluidos en las tablas de riesgo.

2. NIVELES DE INTERVENCIÓN.

Objetivos de LDL.

El LDL es el valor más importante en el control lipídico. Ante un paciente con dislipemia es preciso estimar su riesgo cardiovascular según las tablas SCORE (*ver tabla 3*). Estas

Tabla 1. DISLIPEMIAS FAMILIARES

Patrón lipídico	Enfermedad	Genética	Fisiopatología	Clinica	Tratamiento
↑ Colesterol	Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL (AD, más de 900 mutaciones descritas; formas homocigota y heterocigota)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	↑↑ RCV especialmente homocigota (enfermedad coronaria y estenosis aórtica) Xantomas tendinosos y tuberosos. Xantelasmas. Arco corneal	Dieta, estatinas a dosis altas, niacina, resinas y ezetimibe. Solo demostrado ↓ RCV con estatinas. Formas homocigotas: aféresis de LDL y trasplante hepático
	Otras formas de hipercolesterolemia familiar	Apo B-100 (AD) PCSK9 (AD) ARH (AF)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	Similar o intermedia entre las formas homocigotas y heterocigotas de la HCFM	Similar a la anterior; dependiendo de la gravedad de la hipercolesterolemia (p.e. ARH suele precisar aféresis)
	Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples anomalías poligénicas en el metabolismo de LDL	Predisposición más factores ambientales	↑ moderado RCV Forma más frecuente de hipercolesterolemia familiar (85%) No xantomas	Dieta, estatinas a dosis altas, niacina, resinas y ezetimibe. Solo demostrado ↓ RCV con estatinas
↑ Colesterol + Triglicéridos	Hiperlipemia familiar combinada (HFC)	AD	↑ producción Apo B y VLDL ↓ aclaramiento TGs Alteración lipoprotein lipasa (LPL)	La dislipemia genética más frecuente (1-2% de la población general). Aumento de LDL y/o TGs. Asocian síndrome metabólico	Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas

<p>↑ Colesterol + Triglicéridos</p>	<p>Hiperapobetalipoproteinemia</p>	<p>Variante HFC</p>	<p>↑ producción Apo B</p>	<p>↑ moderado RCV Xantelasmas Obesidad</p>	<p>Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas</p>
	<p>Disbetalipoproteinemia familiar</p>	<p>La más frecuente AD con 2 alelos apoE2 mutados (homocigotos)</p>	<p>↓ aclaramiento VLDL y ↑ quilomicrones</p>	<p>Enfermedad cardiovascular prematura Xantomas tuberosos y palmares estriados (característicos de esta entidad)</p>	<p>Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas</p>
<p>↑ Triglicéridos</p>	<p>Déficit de lipasa hepática</p>	<p>AR</p>	<p>↓ aclaramiento VLDL y ↑ quilomicrones</p>	<p>Dislipemia mixta, se desconoce si aumenta el RCV</p>	<p>Dieta, estatinas, fibratos, niacina y resinas</p>
	<p>Quilomicronemia familiar</p>	<p>Defecto LPL (AR) Defecto apo C-II (AR)</p>	<p>↑ quilomicrones (sobre todo) y VLDL</p>	<p>Xantomas eruptivos Hepatoesplenomegalia Plasma lechoso TGs > 1000 mg/dl síndrome de hiperquilomicronemia y riesgo pancreatitis</p>	<p>Dieta estricta (<15% grasas) con vitaminas liposolubles, y ácidos grasos omega 3. Déficit de Apo C-II se puede tratar con transfusión de plasma. Aféresis en embarazo (aumentan mucho las VLDL)</p>
	<p>Hipertrigliceridemia familiar</p>	<p>AD Mutaciones inactivantes de LPL</p>	<p>Aumento de VLDL generalmente con ↓ HDL y LDL normal o baja</p>	<p>No demostrado aumento de RCV en muchas familias</p>	<p>Dieta, fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos omega 3</p>

Tabla 2. CRITERIOS PARA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (OMS 1999)

Información clínica	Puntos
Historia Familiar	
1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz.	1
2. Familiar de primer grado con LDL >210 mg/dL*.	1
3. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal.	2
4. Niño menor de 18 años con LDL >150 mg/dL*.	2
Historia personal	
1. Antecedentes cardiopatía coronaria precoz.	2
2. Antecedentes enfermedad vascular periférica o cerebral precoz.	1
Examen físico	
1. Xantomas.	6
2. Arco corneal (<45 años).	4
Análítica sin tratamiento*	
1. LDL >330 mg/dL.	8
2. LDL 250-329 mg/dL.	5
3. LDL 190-249 mg/dL.	3
4. LDL 155-189 mg/dL.	1
Alteración funcional del gen r-LDL	8
Diagnóstico de HF	Total
1. Cierto:	≥8
2. Probable:	6-7
3. Posible:	3-5

*Con niveles de triglicéridos normales o LDL medida directamente.

tablas calculan el riesgo de evento cardiovascular (ECV) fatal a 10 años teniendo en cuenta las cifras de CT, el sexo, la edad, la presión arterial sistólica y la presencia o no de tabaquismo. El objetivo de c-LDL debe elegirse según el riesgo del paciente:

- **Riesgo muy alto → objetivo cLDL < 70 mg/dl (o descenso del 50% respecto al basal si objetivo no posible).** Se incluyen aquí pacientes con:
 - SCORE >10% ó
 - Enfermedad cardiovascular documentada (coronaria, cerebrovascular, periférica).

- DM tipo 2 o DM tipo 1 + lesión de órgano diana (p.ej: microalbuminuria).
- Enfermedad Renal Crónica moderada-grave (FG <60).
- **Riesgo alto → objetivo c-LDL < 100 mg/dl**
Se incluyen aquí pacientes con:
 - SCORE 5-10% ó
 - Factores de riesgo individuales marcadamente elevados (p.ej: HTA severa o hipercolesterolemia familiar).
- **Riesgo moderado → objetivo c-LDL < 115 mg/dL**
Se incluyen aquí pacientes con:
 - SCORE 1-5%.
 - Muchas personas de mediana edad están en este grupo.
- **Riesgo bajo (SCORE <1%) → no existe claro objetivo de c-LDL en las ultimas guías clínicas. Evitar sobretratamiento.**

Objetivos de HDL.

Objetivos de c-HDL >50mg/dL en mujeres y >40 en hombres. Si existen valores bajos se recomiendan generalmente medidas no farmacológicas y control de c-LDL y triglicéridos. El ácido nicotínico y los fibratos son los fármacos que pueden aumentar significativamente las cifras de c-HDL.

Objetivos de triglicéridos.

Pacientes con Diabetes Mellitus: objetivo <150 mg/dL Resto de pacientes: <200 mg/dL. En general en hipertrigliceridemia leve (150-199 mg/dL) están indicadas las terapias no farmacológicas (*ver abajo*). En hipertrigliceridemia moderada (200-999 mg/dL) se consideran medidas no farmacológicas, controlar otros FRCV, especialmente c-LDL, y valorar iniciar terapia farmacológica en función de la evolución. En hipertrigliceridemias severas (≥ 1000 mg/dL) está indicada terapia farmacológica de inicio para evitar el riesgo de pancreatitis, siendo los fibratos el fármaco de elección.

3. TRATAMIENTO.

- En pacientes con riesgo cardiovascular bajo o moderado pueden iniciarse únicamente modificaciones en el estilo de vida y pasar a tratamiento farmacológico si no se consiguen objetivos.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Realizar dieta baja en grasas saturadas (<7-10%) y en colesterol (<200-300 mg/día), y rica en fibra soluble, perder peso si existe sobrepeso u obesidad, aumentar el ejercicio físico aeróbico, abandonar el tabaco y realizar un consumo moderado de alcohol (máximo 20-30 g en hombres y 10-20 g en mujeres, abandono total de alcohol en hipertrigliceridemia).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Tras 3-6 meses de medidas dietéticas, sin conseguir niveles objetivo, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico.

Tratamiento de la Hipercolesterolemia.

Estatinas.

- Mecanismo de acción: Inhiben la HMG-CoA (enzima limitante de la biosíntesis de colesterol) disminuyendo la producción endógena del mismo lo que aumenta la expresión del receptor de LDL. Disminuyen el c- LDL en porcentaje variable según la estatina concreta y la dosis (*ver tabla 4*) y aumentan las HDL discretamente (2-10%).
- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, los dolores musculares y la miopatía. Más rara la hepatitis (incidencia <1%), pero la elevación de la ALT por encima de 3 veces los límites normales es indicación de suspensión de tratamiento, aunque no contraindica la reintroducción posterior. Si hay síntomas de miopatía clínica (debilidad, mialgias y calambres en musculatura sobre todo de tronco y proximal) o elevación de CPK por encima de 10 veces los límites normales: suspensión del tratamiento. La neuropatía y el exantema son raros.
- Las estatinas (salvo pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina) son metabolizadas por el citocromo P-450 y por ello interactúan con muchos fármacos (macrólidos, antifúngicos, ácido nicotínico, ciclosporina, fibratos...) aumentando el riesgo de toxicidad hepática y miopatía. No deben usarse con gemfibrocilo.
- Contraindicadas en hepatopatía activa o crónica.

Tabla 4. DESCENSO DEL C-LDL CON LAS DISTINTAS ESTATINAS COMERCIALIZADAS

Descenso LDL-c	20-23%	24-28%	29-35%	36-41%	42-46%	47-50%	51-54%	>54%
Pravastatina (Liplat®, Lipemol®, Bristacol®, Prareduct®)	10 mg	20 mg	40 mg					
Fluvastatina (Lescol® Lescol Prolib®, Digaril®, Vaditon®, Lymetel®)		20 mg	40 mg					
Lovastatina (Liposcler®, Mevacor®, Taucor®)	10 mg	20 mg	40 mg					
Simvastatina (Zocor®, Pantok®)	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Atorvastatina (Cardyl®, Zartator®, Prevencor®)			5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)			1 mg	2 mg	4 mg			
Rosuvastatina (Crestor®)				5 mg	10 mg	20 mg	20-40mg	40 mg

Atorvastatina y Fluvastatina no requieren ajuste de dosis en I. Renal. Estatinas contraindicadas en niños y embarazo.

Resinas.

- Producen un secuestro de ácidos biliares que disminuye el pool endógeno de colesterol y favorece la captación hepática de LDL. Consiguen disminuir las LDL un 10-30%. Pueden producir un aumento de triglicéridos. Como efectos secundarios: molestias gastrointestinales, posible déficit de vitaminas liposolubles y ácido fólico. Contraindicadas si triglicéridos >500 mg/dL. Pueden interferir con la absorción de otros fármacos (debe administrarse 4 horas antes o 1 h después)
- Preparados:
 - Colestiramina (Lismol[®], Resincolestiramina[®]). Dosis de inicio 4 g/12 horas. Máxima 32 g/día en 2-3 tomas. Está admitida para el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños a la menor dosis posible.
 - Colestipol (Colestid[®]). Dosis inicial 5 g 1-2 veces al día. Dosis máxima 30 g/día en 2-3 tomas
 - Colesevelam (Cholestagel[®]): Dosis habitual entre 4-6 comprimidos /día en 1 o 2 tomas

Ezetimibe.

Inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal. En monoterapia disminuye las LDL un 10%. Se usa generalmente asociado a otros agentes hipolipemiantes, especialmente estatinas, consiguiendo potenciar su efecto. Puede aumentar el riesgo de toxicidad muscular.

- Ezetrol[®], Absorcol[®] 10 mg 1c/día.

Acido nicotínico (ver siguiente tabla).

Tratamiento de la Hipertrigliceridemia.**Fibratos.**

- Mecanismo de acción: Aumentan la oxidación de ácidos grasos en el hígado y músculo, a través de su interacción

con el receptor PPAR- α disminuyendo la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TGs y aumentando la actividad de la LPL muscular. Son los fármacos hipotrigliceridémicos más eficaces. En pacientes con TGs muy elevados pueden aumentar el c-LDL, al contrario de lo que sucede en pacientes con colesterol alto y TGs elevados moderadamente.

- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, colelitiasis, la disfunción eréctil, y la miositis sobre todo en pacientes con IRC o que toman estatinas. Desplazan a los anticoagulantes orales aumentando su efecto. Contraindicados en insuficiencia hepática y renal.
- Preparados:
 - Gemfibrocilo (Lopid[®], Trialmin[®], Pilder[®]). El más potente para disminuir los triglicéridos. Dosis inicial de 600 mg/12 horas o 900 /24 horas. Dosis máxima de hasta 1500 mg/día.
 - Fenofibrato (Secalip 145[®], Secalip Supra[®], Liparison[®]). El que menos toxicidad muscular produce en asociación con estatinas. Dosis habitual 145-250 mg/día (1c) según preparados.
 - Bezafibrato (Difaterol[®], Eulitop[®]): Dosis habitual 200 mg 2-3 veces al día. Máximo 600 mg/día.

Ácido nicotínico.

- Mecanismo de acción: Inhibe la movilización de ácidos grasos de los tejidos. Aumenta la HDL hasta un 30%, disminuye c-LDL un 15-18% y disminuye TG un 20-40%. Reduce la Lp (a) hasta en un 30%.
- Efectos adversos: el ac. nicotínico produce liberación de prostaglandina D2 de las células de la piel, produciendo vasodilatación y rubefacción cutánea, que es su efecto secundario más característico. Hoy en día existe en combinación con laropiprant, un antagonista potente y selectivo de los receptores de prostaglandina D2, que minimiza tal efecto secundario. Además, el ac. nicotínico puede producir diarrea, hiperuricemia, hiperglucemia,

<p>Hipercolesterolemia</p>	<p>1ª línea: MONOTERAPIA con ESTATINAS Si no se alcanza objetivo o necesidad de altas dosis → asociar EZETIMIBE. 2ª línea: RESINAS, AC.NICOTÍNICO. Refractarias: combinaciones ESTATINAS (± EZETIMIBE) + RESINAS o AC.NICOTÍNICO.</p>
<p>Hipertrigliceridemia</p>	<p>1ª línea: MONOTERAPIA con FIBRATOS Importante control glucémico si DM y abandono del alcohol. 2ª línea: AC.NICOTÍNICO, AC GRASOS OMEGA-3. Refractarias: combinaciones.</p>
<p>Dislipemia mixta</p>	<p>Monoterapias posibles: Fenofibrato (baja ligeramente LDL) o Atorvastatina (baja ligeramente TG). Combinaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis moderada de ESTATINA + FENOFIBRATO (control estrecho CPK y transaminasas). <p>Otras posibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estatina + Ac. Nicotínico. • Fibrato o Ac. Nicotínico + resina (una vez que cifras de triglicéridos estén controladas).

hepatitis y aumento de la toxicidad muscular por estatinas, por lo que en caso de asociarse estos 2 fármacos, los pacientes deben ser estrechamente vigilados. Desplaza los anticoagulantes orales. Está contraindicado en pacientes con disfunción hepática importante y no se recomienda en pacientes con riesgo de rhabdmiolisis. Debido a todos estos efectos secundarios y a la ausencia de beneficio en reducción de mortalidad cardiovascular en los últimos ensayos, el único preparado de ácido nicotínico del mercado (ver abajo) **tiene actualmente suspendida su comercialización.**

- Preparados: **actualmente suspendido:**
 - Tredaptive® 1000/20 (ac. Nicotínico/laropiprant) dosis inicial de 1 c/día, a las 4 semanas aumentar a dosis de mantenimiento de 2 c/día.

Ácidos grasos omega-3.

- Disminuyen la síntesis hepática de triglicéridos consiguiendo una disminución de la concentración plasmática en torno al 30%.
- Efectos secundarios fundamentalmente gastrointestinales y aumento del tiempo de hemorragia.
 - Omacor®, dosis habitual 2c/día, dosis máxima 4 c/día.

4. BIBLIOGRAFÍA.

- Guías de actuación de la ESC/EAS para el tratamiento de las dislipemias. Grupo de estudio para el tratamiento de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis. European Heart Journal 2011; 32, 1769-1818.
- L Berglund et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2102; 97(9): 2969-2989.
- S Jellinger, MD. AACE Lipid Guidelines Endocr Prac 2000; 6:2.
- Gordon BR, Stein E, Jones P, Illinworh DR. Indications for low density proteins apheresis. Am J Cardiol 1994; 74:1109.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285(19):2486-97.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation. 2004; 110:1251-7.

OBESIDAD*Cánovas B, Botella JI***1. INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN.**

- La prevalencia de obesidad en la población española definida como un IMC ≥ 30 kg/m² ha aumentado de forma exponencial, se estima en cifras superiores al 15% (5-8% con IMC >35 kg/m²) incrementándose con la edad, pero también presenta un preocupante incremento en la etapa de la infancia y la adolescencia (alrededor del 14%).
- El índice de masa corporal (IMC) es el método aceptado universalmente para definir la obesidad por ser fiable, de fácil aplicación y tener una buena correlación con el porcentaje de la grasa corporal.

CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO SEGÚN IMC (SEEDO)

18,5-24,9 kg/m ²	Normalidad.
25-26,9 kg/m ²	Sobrepeso grado I
27-29,9 kg/m ²	Sobrepeso grado II
30-34,9 kg/m ²	Obesidad tipo I
35-39,9 kg/m ²	Obesidad tipo II
40-49,9 kg/m ²	Obesidad tipo III o mórbida
>50 kg/m ²	Obesidad tipo IV o extrema

- Se habla de superobesidad con un IMC entre 50-59,9 kg/m² y super-superobesidad con IMC superior a 60 kg/m².
- Los pacientes obesos presentan una mayor incidencia de DM tipo 2, HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, afectación osteoarticular, colelitiasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres, así como una mayor mortalidad respecto de los sujetos de igual edad y sexo.
- En el estudio inicial del paciente obeso se debe realizar un despistaje de comorbilidades asociadas.

COMORBILIDADES	
Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica	Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular.
Otras alteraciones cardiorespiratorias	Insuficiencia cardiaca congestiva, HTA, insuficiencia respiratoria, síndrome de apnea del sueño.
Alteraciones metabólicas	Resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hiperuricemia, dislipemia.
Alteraciones de la mujer	Disfunción menstrual, síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad, aumento del riesgo perinatal, incontinencia urinaria.
Digestivas	Colelitiasis, esteatosis hepática, reflujo gastroesofágico, hernia de hiato.
Músculo-esqueléticas	Artrosis, lesiones articulares, deformidades óseas.
Otras	Cáncer, insuficiencia venosa, enfermedad tromboembólica, hipertensión endocraneal benigna, alteraciones psicosociales, disminución de calidad de vida.

2. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.

La dieta hipocalórica y el ejercicio físico personalizados es el primer escalón del tratamiento de la obesidad.

TRATAMIENTO DIETÉTICO.

- La dieta mediterránea hipocalórica equilibrada es el pilar del tratamiento. La dieta debe componerse de un 50% de hidratos de carbono complejos, un 30-35 % de grasas (<10% saturadas) y aproximadamente un 15-20% de proteínas.
- El aporte calórico total deberá ser deficiente en unas 300-800 Kcal/día respecto al gasto energético diario del paciente,

o deberemos reducirlo entre 500-1000 kals respecto a su ingesta habitual a fin de conseguir una pérdida de peso de entre 0,5-1 kg a la semana durante los primeros 6 meses. No es recomendable pautar dietas de <20 kcal por kg de peso.

- Para la composición de la dieta se recomienda el uso de intercambios (*ver tabla*), sobre todo los de hidratos de carbono y grasas, para un mejor control de la glucemia y del contenido calórico de la dieta.
- Perder el 5-10% del peso disminuye el riesgo CV en un 50%. Un objetivo inicial de tratamiento es la pérdida de un 10% del peso corporal en 6 meses. Una vez logrado el objetivo de pérdida de peso es fundamental el mantenimiento del mismo. Las oscilaciones grandes y continuas de peso también suponen un factor de riesgo cardiovascular, por lo que deben evitarse.

EQUIVALENCIAS DE GRUPOS DE ALIMENTOS		
GRUPO	INTERCAMBIO	EQUIVALENCIAS 1 INTERCAMBIO
Hidratos de carbono	10 g (cucharón de servir).	60 g guisantes, habas; 50 g patatas; 20 g legumbres, pan, castañas; 15 g tostadas, cereales, arroz, pasta, harina; 17 g galletas maría (3 u).
Grasas	10 g (cucharada sopera).	10 g aceite, mayonesa, mantequilla, margarina; 40 g aceitunas; 30 g nata o crema de leche; 15 g frutos secos.
Lácteos	200 mL (una taza).	200 mL leche (1 taza), 2 yogures de 125 g.
Proteicos	10 g proteínas (pesar alimento cocinado).	75 g pescado blanco, azul, marisco; 50 g ternera, pollo, conejo, cordero, cerdo; 40 g embutido, queso fresco, cremoso, curado; 1 huevo.

GRUPO	INTERCAMBIO	EQUIVALENCIAS 1 INTERCAMBIO
Verduras	Un plato	300 g lechuga, escarola, endivias, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, coliflor, berenjenas, calabacín, judías verdes; 150 g zanahorias, alcachofas, cebolla, remolacha, coles de bruselas.
Frutas	Una pieza mediana	150 g melón, sandía, fresas, pomelo; 100 g naranja, mandarina, pera, manzana, albaricoque, ciruelas, piña, kiwi, limón; 50 g plátano, uva, cerezas, higos, chirimoya.

NÚMERO DE INTERCAMBIOS DE ALIMENTOS EN LA DIETA

ENERGÍA	H de C	Grasas	Lácteo*	Prot	Verdura	Frutas
1200 kcal	6	2	2	4	2	6
1500 kcal	10	3	2	4	2	6
1800 kcal	13	3	2	5	2	6
2000 kcal	17	4	3	5	2	6

*Dos intercambios de lácteos, es decir 400 mL de leche, aportan 0,5 g de calcio elemento. Para alcanzar dosis mayores (1-1,5 g/d) hay que favorecer la ingesta de quesos en el grupo de alimentos proteicos o administrar suplementos de calcio oral.

- Dietas de muy bajo contenido calórico: son aquellas que aportan entre 400-800 kcals habitualmente en forma de preparados comerciales que puedan proporcionar las necesidades proteicas y todos los requerimientos de vitaminas y minerales. Solo deben emplearse bajo estricto control médico, durante un periodo no superior a 16 semanas en pacientes con obesidades severas en los que interese reducir el peso de forma rápida (nivel de evidencia B).

EJERCICIO.

- Comenzar con un régimen de actividad física lento pero progresivo durante varias semanas. El ejercicio físico aeróbico regular durante más de 30 minutos 4-5 días a la semana consigue mantener la pérdida de peso obtenida, que de otra forma suele volver a recuperarse. Se recomiendan también ejercicios de resistencia 2 ó 3 días a la semana, que impliquen los principales grupos musculares, utilizando 8-10 ejercicios diferentes con un conjunto de 10-15 repeticiones para cada tipo de ejercicio programado.
- Otros beneficios: disminución de la resistencia a la insulina, cambio de la composición corporal hacia una mayor masa magra, que a su vez aumentará el gasto metabólico basal, bienestar psicológico, mejoría de la capacidad funcional y el riesgo cardiovascular.

3. TERAPIA FARMACOLÓGICA Y OTRAS NO QUIRÚRGICAS.

Se considera indicado añadir fármacos al tratamiento de la obesidad en sujetos con un IMC >30 (ó >27 con comorbilidad por la obesidad o un perímetro de cintura elevado >102 cm en varones y 88 cm en mujeres) que no consiguen una adecuada pérdida de peso con dieta + ejercicio pudiendo alcanzarse pérdidas de hasta un 15% del peso inicial, siendo muy difícil pérdidas superiores.

Actualmente el único fármaco que tiene indicación en ficha técnica de utilidad para el tratamiento de la obesidad es el orlistat.

Orlistat (Xenical® comp. de 120 mg).

- Inhibe la lipasa pancreática consiguiendo una disminución de la absorción intestinal de la grasa de la dieta (aprox. 30%).
- Ha demostrado que asociado a dieta hipocalórica consigue una pérdida de peso en proporción doble a placebo, llegando a pérdidas efectivas de hasta un 8-10% de peso corporal, que

se mantienen a largo plazo con disminución de alteraciones metabólicas (reducción de colesterol, triglicéridos, grasa visceral y mejoría del control glucémico en diabéticos).

- La dosis habitual es de 120 mg en cada comida rica en grasas, que en nuestro medio suelen ser comida y cena, aunque puede darse 3 veces al día.
- Los efectos secundarios más habituales incluyen la flatulencia, diarrea, más acusada cuanto más grasa es la dieta, y a veces la incontinencia fecal. Está descrita una leve disminución de la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E, que rara vez tiene significación clínica.

Otros fármacos.

- Otros no específicos de la pérdida de peso, pero que pueden utilizarse como ayuda a la dieta son la fluoxetina en pacientes obesos deprimidos, que ha demostrado producir una discreta pérdida de peso (0,5-1 kg) al inicio del tratamiento y la metformina en diabéticos (pérdidas de 1-2 kg).
- Los suplementos de plantas como el chitosan, picolinato de cromo, ephedra cínica o MaHuang, goma guar, glucomanano, plantago, yohimbina, etc. No ha demostrado eficacia y/o seguridad a medio o largo plazo, de modo que no se recomiendan en la actualidad.

El balón intragástrico.

Suele mantenerse 6-7 meses produciendo en el paciente una disminución de la ingesta oral y una sensación de plenitud precoz por la distensión gástrica que ocasiona. Entre sus efectos secundarios figuran náuseas, vómitos, y en algunos casos hemorragia digestiva alta por erosión de la mucosa así como roturas del dispositivo.

La pérdida de peso conseguida suele ser entre 15-20 kgs de media con reganancia tras su retirada por lo que solo debe ser considerado como un tratamiento de transición hacia otro tipo de tratamiento generalmente quirúrgico sobretodo en pacientes con obesidad extrema o aquellos con mayor riesgo quirúrgico.

Otros procedimientos.

La estimulación gástrica implantable (marcapasos gástrico) y la manga intraluminal, son procedimientos que forman parte en la actualidad de protocolos clínicos de investigación, cuyos resultados en relación al peso son inferiores a los obtenidos con cualquier procedimiento quirúrgico y que de momento no pueden considerarse una opción más del tratamiento de la obesidad hasta que no finalice su periodo clínico de observación.

4. CIRUGIA BARIÁTRICA.

INDICACIONES.

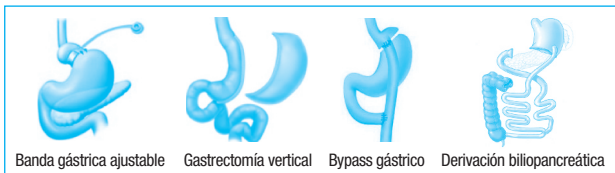
- La cirugía bariátrica está indicada en pacientes obesos entre 18 y 65 años en los que haya fracasado el tratamiento dietético-farmacológico y que presenten: *IMC >40 o IMC >35 asociando comorbilidades importantes derivadas de la obesidad (diabetes, apnea del sueño etc).*
- Son contraindicaciones de la cirugía bariátrica la presencia de trastornos psiquiátricos graves como depresión mayor, psicosis o trastornos de la conducta alimentaria, el riesgo quirúrgico o anestésico inaceptable, y la incapacidad para el cumplimiento terapéutico, que incluye el tratamiento de por vida con suplementos vitamínicos.
- La indicación de cirugía en >65 o <18 años, en pacientes con IMC >60, o en pacientes con IMC entre 30-35 puede plantearse en centros con experiencia contrastada en estos casos.
- Siempre debe ir precedida de una optimización prequirúrgica (control de tensión arterial, diabetes, función respiratoria...) para reducir el riesgo mejorando el estado general del paciente.

TÉCNICAS.

Se pueden realizar por laparotomía o vía laparoscópica pero cada vez existen más evidencias del beneficio del abordaje laparoscópico que origina menor dolor, estancias más cortas y menores complicaciones.

- **Procedimientos restrictivos:** Disminuyen la capacidad del estómago y limitan la ingesta por saciedad precoz. Son las técnicas más sencillas y de menor mortalidad, pero permiten una reducción de peso menor que otras, en torno al 45-55% del exceso de peso inicial (20-25% del peso inicial), que además puede recuperarse parcialmente con el tiempo si hay dilatación gástrica o si el paciente es un “comedor de dulces” o “picoteador”. Dentro de estas técnicas se incluyen.:
 - *Banda gástrica ajustable.* Se realiza por vía laparoscópica y consiste en colocar un anillo de silicona alrededor de la parte alta del estómago, el cual va conectado a un sistema de infusión subcutáneo. La inyección de suero salino en el sistema lleva a la reducción del diámetro de la banda, por lo que el grado de restricción del estómago es ajustable desde el exterior. Ventajas: baja morbilidad, facilidad de realización, y reversible. Complicaciones: perforación gástrica, lesión hepática o esplénica, dilatación gástrica proximal, deslizamiento de la banda, infección, fuga o migración del puerto y desconexión del dispositivo. Contraindicaciones: cirugía gástrica previa, reflujo gastroesofágico o IMC >50 kg/m² (esta última es relativa).
 - *Gastroplastia vertical anillada.* Consiste en dividir el estómago verticalmente con una sutura de grapas. Está siendo desplazada por la anterior al ser más invasiva y tener más complicaciones.
 - *Gastrectomía vertical, tubular o sleeve.* Consiste en realizar una gastrectomía de un 90% paralela a la curvatura menor gástrica. Permite una pérdida de peso inicial de 40-60% del exceso de peso, mejora hasta en un 85% la diabetes y sirve de paso previo a cirugías posteriores en pacientes con obesidades muy severas. Contraindicaciones: hernia de hiato o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Complicaciones: náusea, vómitos y fistula a nivel del ángulo de His.
- **Procedimientos malabsortivos:** bypass yeyuno-ileal actualmente en desuso por su elevada morbilidad.

- Procedimientos mixtos: Asocian un componente restrictivo y otro malabsortivo.
 - *Bypass gástrico en Y de Roux*. Es una técnica mixta de predominio restrictivo (reservorio gástrico conectado al resto de la vía digestiva por una gastroyeyunostomía con estoma estrecho), con un componente malabsortivo y un factor pro-incretínico. Con esta técnica se consiguen pérdidas de peso de hasta un 60-68% del exceso de peso inicial sin tantos déficits nutricionales como las técnicas malabsortivas puras, con una mortalidad inferior al 1%, morbilidad <10% y resolución de la diabetes en un 85% por lo que es considerado el patrón de oro en la actualidad. Contraindicaciones: estados malabsortivos no tratados, enfermedad inflamatoria intestinal y síndromes diarreicos así como en pacientes transplantados.
 - *Derivación biliopancreática tipo Scopinaro*. Gastrectomía parcial con gastroileostomía, y derivación de la secreción biliar y pancreática por un asa larga, quedando muy corto el canal común que lleva a la vez alimentos y secreción enzimática (50 cms), por lo que se produce una malabsorción muy importante. Consigue una gran pérdida de peso, hasta un 70% del exceso de peso inicial, pero se asocia a una mayor morbimortalidad perioperatoria y a una gran tasa de complicaciones metabólicas tardías.
 - *Cruce duodenal*: consiste en la realización de una gastrectomía vertical, sección duodenal y anastomosis duodenoileal en Y de Roux. Obtiene excelentes resultados en pérdida de peso y reducción de comorbilidades con buena calidad de vida asociada. Contraindicación: hernia de hiato y enfermedad por reflujo gastroesofágico, estados malabsortivos, enfermedad inflamatoria y síndromes diarreicos.



MANEJO DIETÉTICO POSTOPERATORIO.

- Primeras 1-2 semanas: DIETA LÍQUIDA: Ingesta de 30-60 mL cada 2-3 horas únicamente de alimentos líquidos: agua, sopas, infusiones, zumos diluidos, leche, yogures desnatados, bebida de soja, etc. Se recomienda durante esta fase consumir 3-4 suplementos específicos hiperproteicos líquidos al día, a poder ser no hipercalórico (Optisource®, Vegefast®...). O si no tolera estos últimos en su totalidad añadir módulos proteicos.
- Semanas de la 1-2ª a la 3-4ª: DIETA TRITURADA: Realizar 4-6 ingestas diarias de alimentos líquidos o triturados, incluyendo purés, batidos, yogur, etc. Se insistirá en incluir alimentos ricos en proteínas o el uso de módulos proteicos en su defecto.
- 3-4ª a la 4-6ª: DIETA BLANDA O DE TRANSICIÓN: Se incorporan progresivamente alimentos de consistencia blanda en su estado natural: pescado, huevos, verdura cocida, carne picada, fruta blanda, arroz, pasta, legumbres...
- A partir de la 4-6ª semana: DIETA LIBRE equilibrada.
- En cualquiera de las fases el paciente debe comer lentamente, masticando bien los alimentos, raciones pequeñas, parar de comer si siente plenitud, no beber durante las comidas (mejor 30 minutos antes o 60 minutos después) pero asegurar una correcta ingesta hídrica diaria (1-1,5 l/día), tomar alimentos proteicos en cada ingesta, evitar el alcohol (muy calórico, empeora algunos déficits nutricionales y aumenta la probabilidad de úlceras de la anastomosis), las bebidas azucaradas y algunos componentes de alimentos que pueden obstruir los estomas (piel de frutas, huesos...).
- A los 3 meses el paciente suele ser capaz de comer al menos 1000 Kcal en 3-4 ingestas y a los 12 meses, tener una ingesta apropiada para su edad y peso, siempre de porciones pequeñas. Hay alimentos que suelen ser peor tolerados: carnes rojas, maíz, arroz, pan fresco, comidas muy grasas. Se recomienda ir introduciendo los alimentos nuevos de uno en uno, para detectar intolerancias.

FASE	COMPLICACIÓN	MANEJO
FASE 1 1-6 sem postQx	Sangrado, dehiscencias, perforación, obstrucción, infección herida.	Quirúrgico.
	TEP, IAM, infección respiratoria.	Médico específico.
FASE 2 7-12 sem	Vómitos persistentes (a diario): • Estenosis del estoma. • Úlceras marginales de la anastomosis. • Intolerancias alimentarias, mala técnica de alimentación.	Realizar estudio baritado. Dilatación endoscópica. Tratamiento Qx. IBP, sucralfato, vagotomía. Consejo dietético:
	Síndrome de Dumping. Diarrea. • Esteatorrea. • Sobrecrecimiento bacteriano.	Evitar comidas ricas en H de C. simples. Análogos de somatostatina si rebelde. Disminuir el contenido graso de las comidas. Si se confirma con test específico: antibióticos.
FASE 3 >12 sem	Déficits nutricionales y alteraciones metabólicas. Litiasis renal por hiperoxaluria.	Tratamiento médico. Disminuir la grasa de la dieta para disminuir la esteatorrea. Evitar alimentos con gran cantidad de oxalato: té, refrescos de cola, algunas verduras.
	Colelitiasis.	Profilaxis con ac. ursodeoxicólico o colecistectomía simultánea a la Qx. bariátrica. Quirúrgico.
	Obstrucción intestinal por bridas y hernias internas. Reflujo y esofagitis.	Antiácidos, IBP, Qx.

TEP: tromboembolismo pulmonar, IAM: infarto agudo de miocardio, IBP: inhibidores bomba protones, Qx: cirugía.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

- Los problemas nutricionales más frecuentes tras la cirugía bariátrica son más habituales en los procedimientos malabsortivos puros que en el by-pass gástrico, salvo el déficit de B₁₂ que es típico de esta última técnica. Muy raros en las técnicas restrictivas puras.

- No existe un acuerdo sobre la pauta de más adecuada de suplementación,
- Para el manejo del hiperparatiroidismo secundario a la malabsorción (sobre todo en Scopinaro) consultar el tema del metabolismo del calcio.
- Debido a la frecuencia de hipovitaminosis todos los pacientes son tratados desde el alta de la cirugía con multivitamínicos comerciales enriquecidos con oligoelementos (Rochevit®, Supradyn®...), que a veces son suficientes para cubrir sus requerimientos, salvo en el caso de algunos nutrientes como Fe, vitamina D y calcio, cuya suplementación es la norma, a excepción de procedimientos restrictivos aunque en estos también puede aparecer.
- Para su tratamiento específico consultar el tema de vitaminas y oligoelementos.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Mechanick JI, et al. American association of clinical endocrinologists, the obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* 2009; 17:S1-S70.
- SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery 2008.
- Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48.
- Wadden TA, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Eng J Med* 2005; 353:2111-20.
- Li Z, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142:532-546.
- Despres JP, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Eng J Med* 2005; 353:2121-34.
- Buchwald H, Avidor Y, Branald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724.
- Pakes E. Nutritional management of patients after bariatric surgery. *Am J Med Sci* 2006; 331:207-213.
- Shah M, Simha V, Garg A. Long term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4223.
- Guía Clínica para el tratamiento de la Obesidad Severa. Grupo de estudio para el tratamiento de la Obesidad Severa (GESTOS). Con el aval de SEEDO, SECO, y SEEN.
- La dieta en la prevención de la obesidad. Consenso FESNAD-SEEDO. *Rev Clin Esp*. Vol 9. Supl 1; 2011. Pags 15-34.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Canovas B, Botella JI

- La desnutrición relacionada con la enfermedad afecta a unos 30 millones de personas en Europa y conlleva un coste asociado de unos 170 mil millones de euros anuales. En España el 23% de los pacientes ingresados están en riesgo de desnutrición alcanzando un 37% en la población mayor de 70 años, y un 9,6% no desnutridos al ingreso desarrollaron desnutrición durante la hospitalización (Estudio Predyces). Dicha desnutrición en nuestros pacientes aumenta la morbilidad, mortalidad, estancia media y costes además de deteriorar su calidad de vida.
- La valoración nutricional es esencial en la valoración clínica y constituye la base del soporte nutritivo dentro de un plan integrado de tratamiento.
- Indicadores de riesgo de desnutrición:
 - a) Pérdida involuntaria de >10% del peso habitual en los 6 meses precedentes.
 - b) Pérdida involuntaria de >5% del peso habitual en 1 mes.
 - c) Pérdida involuntaria que lleva a un peso < del 20% del peso ideal, especialmente en presencia de enfermedad crónica o incremento de los requerimientos metabólicos.
 - d) Prealbumina <10 mg/dL o transferrina <100 mg/dL.
 - e) IMC <18,5 kg/m².
 - f) Inadecuada ingesta alimentaria durante más de 7 días.

1. CRIBADO NUTRICIONAL.

- Fundamental en la evaluación inicial para identificar sujetos de riesgo que requieren una valoración más extensa de cara a una intervención lo más precoz posible. Un método de cribado debe ser válido, fiable, reproducible, práctico e ir asociado a protocolos específicos de actuación.
- Debería incluir: peso, talla, IMC, cambios ponderales recientes, y datos de la ingesta.
- Existen diversos cuestionarios validados para diferentes

tipos de pacientes en riesgo de desnutrición, algunos de los cuales se recogen a continuación.

- **La ESPEN en sus guías recomienda el MUST para pacientes de la comunidad, el NRS 2002 para pacientes hospitalizados y el MNA en pacientes ancianos.**
- En el paciente ambulatorio se debe realizar en aquel con criterios de sospecha clínica de desnutrición y se repetirá cada 6 meses o en caso de enfermedad sobreañadida (grado de recomendación D).
- En el paciente institucionalizado se recomienda su realización al ser ingresados en el centro, si presentan sospecha clínica de desnutrición y se repetirá cada 6 meses o en caso de enfermedad sobreañadida o nuevos datos de sospecha (grado de recomendación D).
- En el paciente hospitalizado se recomienda su realización al ingreso y se repetirá semanalmente (grado de recomendación D).

Evaluación global subjetiva (SGA, del inglés *Subjective Global Assessment*).

Evaluación nutricional basada en la historia clínica y examen físico, uno de los más utilizados sobretudo en pacientes que van a ser sometidos a cirugía gastrointestinal. Existe un modelo aplicable a pacientes oncológicos. Utiliza parámetros de la historia clínica y la exploración física.

Mini Nutritional Assessment (MNA).

Cuestionario utilizado en la edad geriátrica, para detectar riesgo nutricional precoz, ya que incluye aspectos mentales y físicos que afectan al estado nutricional de los ancianos así como un cuestionario dietético.

Consta de 2 partes una inicial de cribado, muy sencilla de realizar, y cuando la puntuación es menor o igual que 11, es cuando hay que completar la segunda, pues la parte final sirve como valoración nutricional. La segunda parte es un desarrollo más amplio de los apartados vistos al inicio en el que se valoran 18 puntos que incluyen datos antropométricos, valoración general y valoración dietética.

A. DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

1. Pérdida peso:

1. En 6 meses: total.....kg, % perdido.....
2. En las últimas 2 semanas: no cambio.....; aumento.....; descenso.....

2. Cambios alimentación:

1. No cambio
2.Cambio.....duración.....semanas.....
 tipo:.....subóptima dieta sólida;.....dieta líquida
líquidos hipocalóricos;.....ayuno

3. Síntomas GI > 2 sem:

1. No síntomas
2. Náuseas
3. Vómitos
4. Diarreas
5. Anorexia

4. Capacidad funcional:

1.No disfunción
2.Disfunción.....duración.....m.
tipo..... Trabajo subóptimo
 Baja laboral
 Encamado

5. Estrés y enfermedad:

1. Diagnóstico primario (especificar)
2. Demanda metabólica (estrés):.....no estrés;.....estrés bajo
3.moderado;.....estrés alto

B. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA

0 = Normal, 1 = déficit leve, 2 = moderado, 3 = severo

1. Pérdida grasa subcutánea en triceps o costillas
2. Pérdida masa muscular (deltoides, cuádriceps)
3. Edema maleolar o sacro
4. Ascitis

C. EVALUACIÓN SUBJETIVA

-A: Bien nutrido
B: Malnutrición moderada o bajo sospecha de estarlo
C: Gravemente desnutrido

Debe ser administrado por un profesional y requiere de 10 a 15 minutos. Está validado demostrando que los pacientes detectados como en riesgo, presentaban resultados adversos de salud, capacidades sociales, mortalidad y un mayor número de visitas al médico de atención primaria.

El MNA es el método de cribado nutricional recomendado por la ESPEN en anciano frágil.

<p>A. ¿Ha disminuido la ingesta por falta de apetito, problemas de masticación, deglución o digestivos en los 3 últimos meses?</p> <p>0 = Anorexia grave 1 = Moderada 2 = Sin anorexia</p>	<input type="text"/>
<p>B. Pérdida peso durante últimos 3 meses</p> <p>0 \geq3 kg 1 = No sabe 2 = 1-3 kg 3 = No pérdida peso</p>	<input type="text"/>
<p>C. Movilidad:</p> <p>0 = Encamado o sillón 1 = Se levante pero no sale de casa. 2 = Sale a la calle</p>	<input type="text"/>
<p>D. ¿Ha sufrido estrés psicológico o una enfermedad aguda en los últimos 3 meses?</p> <p>0 = Sí 1 = No</p>	
<p>E. Problemas neuropsicológicos</p> <p>0 = Demencia severa ó depresión 1 = Demencia leve 2 = Sin problemas</p>	<input type="text"/>
<p>F. IMC</p> <p>0 = <19 1 = 19-21 2 = 21-23 3 = >23</p>	<input type="text"/>
<p>TOTAL \leq 11 EXISTE RIESGO NUTRICIONAL: Continuar el test</p>	

Una vez que se completa la primera parte si la puntuación es >11 habrá que reevaluar periódicamente, si es \leq de 11 hay

que continuar con el test y en función del resultado hacer una valoración completa o reevaluar periódicamente.

G. ¿El paciente vive independiente en su domicilio? 0 = Sí 1 = No	<input type="text"/>
H. ¿Toma más de 3 medicaciones al día? 0 = Sí 1 = No	<input type="text"/>
I. ¿Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = Sí 1 = No	<input type="text"/>
J. ¿Cuántas comidas completas toma al día (equivalentes a dos platos o postres)? 0 = Una 1 = Dos 2 = Tres	<input type="text"/>
K. ¿Consume el paciente productos lácteos al menos una vez al día?, ¿huevos o legumbres una o dos veces por semana?, ¿carne o pescado diariamente? 0 = 0 ó 1 Sí 0.5 = 2 Síes 1 = 3 Síes	<input type="text"/>
L. ¿Consume frutas o verduras al menos dos veces al día? 0 = Sí 1 = No	<input type="text"/>
M. ¿Cuántos vasos de agua u otro líquido toma al día? 0 = Menos de 3 0.5 = de 3 a 5 1 = más de 5	<input type="text"/>
N. Forma de alimentarse 0 = Necesita ayuda 1 = Se alimenta con dificultad 2 = Se alimenta solo sin dificultad	<input type="text"/>
O. ¿Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = Malnutrición grave 1 = Malnutrición moderada o no sabe 2 = Sin problemas de nutrición	<input type="text"/>
P. ¿Cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0 = Peor 0.5 = No lo sabe 1 = Igual 2 = Mejor	<input type="text"/>
Q. Circunferencia braquial (CB en cm): 0 ≤ 21 0.5 = 21-22 1 ≥ 22	<input type="text"/>
R. Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm): 0 ≤ 31 1 ≥ 31	<input type="text"/>

Nutricional Risk Screening (NRS).

Es el método propuesto por la ESPEN en 2003 para la detección del riesgo nutricional en el ámbito hospitalario.

CRIBAJE INICIAL O PRECRIBAJE	SI	NO
1. ¿Es el índice de masa corporal $< 20.5 \text{ kg/m}^2$?		
2. ¿Ha perdido el paciente peso en los últimos 3 meses?		
3. ¿Ha reducido el paciente su ingesta en la última semana?		
4. ¿Está el paciente gravemente enfermo? (p. ej., en UCI)		

SI: Si la respuesta a cualquiera es sí, hacer cribaje final.

NO: Si es no a todas las preguntas, el paciente será reevaluado semanalmente.

CRIBAJE FINAL			
Alteración del Estado nutricional		Gravedad de La enfermedad	
Ausente Puntos: 0	Estado nutricional normal.	Ausente Puntos: 0	Requerimientos nutricionales normales.
Leve Puntos: 1	Pérdida peso $>5\%$ en 3 meses o Ingesta $<50-75\%$ requerimientos la semana previa.	Leve Puntos: 1	Fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas (cirrosis, EPOC, DM...).
Moderada Puntos: 2	Pérdida peso $>5\%$ en 2 meses o IMC = $18.5+$ alteración estado general o Ingesta $<25-60\%$ requerimientos la semana previa.	Moderada Puntos: 2	Cirugía mayor abdominal, ICTUS, neumonía grave, tumor hematológico.
Grave Puntos: 3	Pérdida peso $>5\%$ en 1 mes (15% 3 meses) o IMC = $18.5+$ alteración estado general o Ingesta $0-25\%$ requerimientos la semana previa.	Grave Puntos: 3	Lesión craneal, TMO, pacientes en UCI (APACHE >10).

Si mayor de 70 años añadir un punto a la puntuación total.

Puntuación mayor o igual a 3, paciente en riesgo nutricional y se aplicará un plan nutricional.

Puntuación <3 : reevaluación semanal.

Se divide en 2 apartados, uno inicial o de pre-cribaje con 4 preguntas sencillas. Si la respuesta es afirmativa a una de ellas, se pasa al siguiente paso de cribaje final, en el que se valoran tanto el IMC, como la ingesta y la pérdida de peso para valoración nutricional, y la gravedad de la enfermedad. Además se añade un punto más por edad ≥ 70 años. El valor predictivo de este método ha sido validado en estudios que lo aplican de forma retrospectiva, teniendo capacidad para detectar los pacientes que tenían una mayor probabilidad de experimentar mejoría clínica con el soporte nutricional, y en estudios prospectivos, en los que la intervención nutricional mejoró la estancia media.

Es bastante fiable en cuanto a variabilidad interobservador entre enfermeras, dietistas y médicos y es aplicable a la gran mayoría de los pacientes.

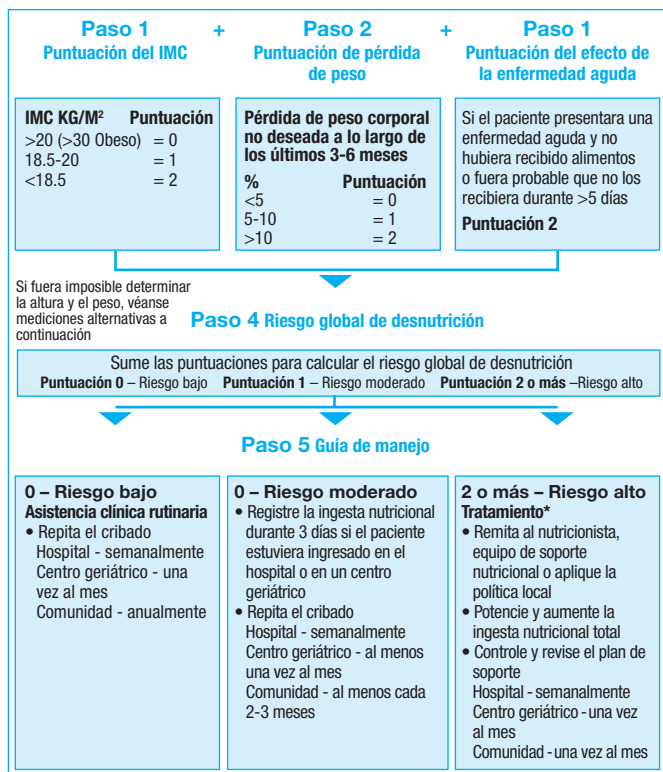
2. VALORACIÓN NUTRICIONAL.

HISTORIA DIETÉTICA (todo aquello que pueda aumentar los requerimientos o disminuir la ingesta).

- Apetito, variaciones de peso, nivel de saciedad, alteraciones del gusto o de la deglución.
- Náuseas, vómitos, alteraciones del hábito intestinal.
- Restricciones dietéticas, alergias o intolerancias alimentarias, enfermedades crónicas, medicamentos, cirugías o consumo de tóxicos que afecten a la ingesta.
- Costumbres alimentarias: número de comidas, horario, lugar, tomas extras, consumo de alimentos (cantidad y frecuencia por grupos), cantidades ingeridas de líquidos, dietas restringidas y caprichosas, preferencias y rechazos, intolerancias, ingestión esporádica o habitual de suplementos vitamínicos o minerales.
- Condiciones socioeconómicas.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

- **Evaluar:** dentadura, piel, mucosas, anejos, sistema músculo esquelético y sistema nervioso en busca de causas o consecuencias de desnutrición.



- **Parámetros o índices antropométricos:** Evalúan la composición corporal y requieren: báscula, tallímetro, cinta métrica, y lipocaliper o compás de pliegues cutáneos.

Talla. Se precisa para el cálculo del gasto calórico del individuo. Cálculo alternativo de la talla:

Cálculo alternativo de la talla utilizando la altura talón-rodilla:

Con rodilla flexionada en ángulo recto medir distancia de

base del talón a la rodilla:

Varones: $(2.02 \times \text{altura talón-rodilla en cm}) - (0.04 \times \text{edad en años}) + 64.19$

Mujeres: $(1.83 \times \text{altura talón-rodilla en cm}) - (0.24 \times \text{edad en años}) + 84.88$

La talla también puede ser sustituida en los diferentes cálculos por el valor obtenido de la medición de la **envergadura o amplitud de braza** del enfermo.

MÉTODOS DE RECOGIDA DE ENCUESTA ALIMENTARIA			
Tipo de encuesta	Características	Ventajas	Inconvenientes
Registro.	Prospectivo.	Cuantitativo.	Requiere colaboración y tiene un sesgo de cambio de hábitos al sentirse observado.
Recordatorio.	Retrospectivo.	Cuantitativo, sencillo.	Depende de la memoria, infravalora.
Frecuencia alimentaria.	Retrospectivo.	Cualitativo, sencillo.	No cuantitativo, sobrestima.
Historia dietética.	Retrospectivo.	Cualitativo, cuantitativo, muy completo.	Complejo, requiere mucho tiempo y sobrestima.

Peso (al ingreso y periódicamente). Es uno de los mejores parámetros para establecer el grado de desnutrición en ausencia de cambios del estado de hidratación, edemas o ascitis.

Determinación del peso ideal:

Varón adulto: $(48.1 \times 1.52) + (1.1 \text{ kg} \times \text{n}^\circ \text{ de cm que exceden de } 1.52 \text{ m})$

Mujer adulta: $(45.5 \times 1.52) + (0.9 \text{ kg} \times \text{n}^\circ \text{ de cm que exceden de } 1.52 \text{ m})$

PESO (KG) IDEAL SEGÚN TALLA (CM)							
VARONES				MUJERES			
Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

Ajustar + 10% según la estructura corporal del individuo.

Si el paciente presenta alguna amputación se aplica la siguiente corrección: $[(100 - \% \text{ de amputación}^*) / 100] \times \text{el peso ideal estimado para la talla.}$

* Miembro superior completo: 5%; brazo: 2,7%; antebrazo: 1,6%; mano: 0,7%; miembro inferior completo: 16%; muslo: 10,1%; pierna: 4,4%; pie: 1,5%

Un método menos exacto pero más rápido es multiplicar la talla en metros al cuadrado por 22 entendiendo como IMC ideal 22.

Otra posibilidad es aplicar las tablas de Alastrue obtenidas en población española en las que se tiene en cuenta la edad, sexo y talla.

Variación del peso respecto al ideal:

% respecto al peso ideal = $\text{Peso actual} / \text{Peso ideal} \times 100$

Porcentaje de pérdida de peso:

Pérdida de peso en % = $[(\text{Peso habitual} - \text{Peso actual}) / \text{Peso habitual}] \times 100$

PERIODO	PORCENTAJE DE PÉRDIDA SIGNIFICATIVA (8%)	PORCENTAJE DE PÉRDIDA SIGNIFICATIVA (8%)	GRADO DE DESNUTRICIÓN
1 semana	1-2	>2	Valor normal
1 mes	5	>5	Desnutrición leve
3 meses	7,5	>7,5	Desnutrición moderada
6 meses	10	>10	Desnutrición grave

Considerar siempre el estado de hidratación del enfermo, así como la presencia de derrames, ascitis...

Índice de masa corporal:

I.M.C.: $\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$

IMC	GRADO DE DESNUTRICIÓN
13-15	Extremadamente grave
<16	Desnutrición grave
16-16.9	Desnutrición Moderada
17-18.4	Desnutrición ligera
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sobrepeso
30-39.9	Obesidad
>40	Obesidad mórbida

Medidas de la composición corporal Determinación de pliegues cutáneos.

Valoran la reserva de grasa orgánica.

Pliegue cutáneo del tríceps (P.C.T.).

Punto medio entre el acromion y olécranon del brazo no dominante con el brazo en un ángulo de 90°.

P.C.T. (mm)	Percentil	16-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
V	5	5.49	4.88	4.27	5.69	4.77	5.60	2.28	4.00
A	10	7.09	6.80	6.12	7.35	6.42	7.19	3.60	5.45
R	50	12.63	13.43	12.52	13.06	12.14	12.70	11.63	10.46
Ó	90	18.17	20.07	19.91	18.78	17.85	18.20	19.65	15.48
N	95	19.77	21.99	20.76	20.43	19.50	19.79	21.97	16.93
M	5	11.53	11.69	11.94	13.25	14.69	16.99	11.52	4.34
U	10	13.78	14.08	14.49	15.61	17.30	19.21	14.12	7.06
J	50	21.57	22.36	23.32	23.78	26.33	29.91	23.12	16.44
E	90	29.36	30.63	32.14	31.95	35.36	34.60	32.11	25.82
R	95	31.61	33.02	34.69	34.31	37.97	36.83	34.71	28.54

Circunferencia muscular del brazo (C.M.B.).

C.M.B.: Circunferencia de la parte media del brazo en cm – (π x P.C.T. en cm).

C.M.B. (mm)	Percentil	16-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70
V	5	20.9	20.07	21.56	21.58	21.35	21.45	18.15	18.04
A	10	21.52	20.84	22.17	22.29	22.13	22.14	19.15	18.86
R	50	23.65	23.51	24.28	24.75	24.81	24.52	22.60	21.67
Ó	90	25.78	26.18	26.39	27.21	27.49	26.90	26.06	24.49
N	95	26.40	26.95	27.00	27.92	28.27	27.58	27.06	25.30
M	5	15.72	15.05	15.22	15.21	16.41	16.65	15.22	15.84
U	10	16.20	15.65	15.82	15.92	17.03	17.29	16.23	16.79
J	50	17.85	17.69	17.91	18.36	19.18	19.53	19.73	20.07
E	90	19.50	19.73	20.01	20.81	21.34	21.76	23.23	23.35
R	95	19.99	20.33	20.61	21.52	21.96	22.41	24.24	24.30

Interpretación de los valores de P.C.T. y C.M.B.

	DEPLECIÓN SEVERA	DEPLECIÓN MODERADA	DEPLECIÓN LEVE
P.C.T. C.M.B.	<60% P 50	60-90% P 50	>90% P 50

Impedanciometría bioeléctrica.

Basado en diferencias de conductividad de una corriente eléctrica débil entre electrodos colocados en el dorso de los pies y las manos. La conductividad es mayor a través de la grasa y menor a través del agua. Masa corporal magra = Peso corporal – Masa de grasa = Agua corporal total / 0,73. Utilidad en pacientes estables o con inanición relativa, situaciones en las que la determinación de agua corporal total y la hidratación son de valor clínico y en investigación.

PARÁMETROS ANALÍTICOS. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.

- Sus niveles reflejan de forma indirecta la síntesis hepática de las mismas.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS DE VIDA MEDIA CORTA			
	T1/2	Valores aumentados	Valores disminuidos
Albumina ¹	14-20 días	Deshidratación	Hepatopatía, infecciones, síndrome nefrótico, aumento del volumen plasmático, malabsorción, SIDA, cáncer diseminado
Transferrina	8-10 días	Deshidratación, embarazo, hepatitis, ferropenia	Síndrome nefrótico, infecciones crónicas, sobrecarga de hierro, estados catabólicos, hepatopatía
Prealbúmina	2-3 días	Insuficiencia renal crónica	Sepsis, diálisis, estados catabólicos agudos, función hepática, postcirugía, traumatismos
Proteína ligada al retinol (PLR)	10-12 horas	Embarazo, insuficiencia renal	Estados catabólicos agudos, déficit de vitamina A, enfermedad hepática

¹ Buena correlación con la evolución de los pacientes. De utilidad en la valoración del estado nutricional presente. Limitada su utilidad en la respuesta al soporte nutricional por su larga vida media (20 días) y amplio depósito corporal.

Oligoelementos y vitaminas.

Determinación ante sospecha de déficit específico *Test indirectos para el control de homeostasis de ciertas vitaminas:*

- B₁₂, Folato, Hematocrito, VCM.
- Vitamina C, Tiempo de protrombina.

	VALOR NORMAL	DEPLECIÓN LEVE	MODERADA	GRAVE
Albúmina (g/dL)	3.5-4.5	2.8-3.5	2.1-2.7	<2.1
Transferrina (mg/dL)	250-350	150-250	100-150	<100
Prealbúmina (mg/dL)	18-28	15-18	10-15	<10
P.L.R. (mg/dL)	2.6-7	2-2.6	1.5-2	<1.5

Otros parámetros sanguíneos.

- Colesterol plasmático total. En desnutridos <120 mg/dl.
- Triglicéridos.
- Hemoglobina.

Función inmune.

Test de hipersensibilidad cutánea retardada. Induración: No reactivo: 0 mm; <5 mm: 1; >5 mm: 2 Recuento linfocitario total.

RECuento LINFOCITARIO	GRADO DE DEPLECIÓN	VALORES AUMENTADOS	VALORES DISMINUIDOS
1200-2000	Leve	Infecciones Leucemia	Cáncer, estrés metabólico, corticoterapia, enfermedad crónica
900-1200	Moderado		
<900	Severo		

Determinaciones en orina.

- Electrolitos
- PH, glucosuria, osmolaridad
- Creatinina
- Urea

Creatinuria. Índice creatinina-altura (I.C.A.).

Estiman la cantidad de masa magra. Cada gramo de creatinina

recogido en orina equivale a 18,5 gramos de músculo esquelético sin grasa. **I.C.A.** = Creatinuria de 24 horas / Creatinina ideal x 100.

Coefficiente de creatinina.

Cantidad que se elimina por kg de peso corporal: 23 mg / kg. de peso corporal ideal en el varón y 18 mg / kg de peso corporal ideal en la mujer.

Creatinina teórica o ideal = 23 x Peso ideal

VARÓN ADULTO 18 x Peso ideal

MUJER ADULTA

	DEPLECIÓN SEVERA	DEPLECIÓN MODERADA	DEPLECIÓN LEVE
I.C.A.	<60%	60-80%	>80%

Limitaciones: Insuficiencia renal, recogida incompleta, ancianos (eliminación disminuida).

Balance nitrogenado (B.N.)

Constituye un indicador de ganancia o pérdida de proteínas y, por tanto, de la adecuación del aporte proteico ingerido o administrado.

B.N. (gramos) = Nitrógeno aportado - Nitrógeno metabolizado
 Nitrógeno aportado = Gramos de proteínas / 6.25

Nitrógeno eliminado = Nitrógeno urinario (Urea (g / L) x 0,56 x volumen urinario de 24 horas) + Pérdida por heces (0,5 g / 24 horas) + 10% del nitrógeno urinario calculado + (Pérdidas por drenajes*, fístulas, aspiraciones,...) + Pérdida o retención de nitrógeno por variación del nivel de urea en sangre (variación de la urea en gramos x peso en kg x 1.8)

* Si la pérdida total es <200 mL se añadirá 1 g de nitrógeno. Entre 200 y 500 mL, se añadirán 2 g de nitrógeno, >500 mL se añadirán 3 g de nitrógeno.

VALORES IDEALES DE CREATINURIA DE 24 HORAS			
VARONES		MUJERES	
Talla (cm)	Creatinuria (mg)	Talla (cm)	Creatinuria (mg)
157.5	1288	147.3	830
160.0	1325	149.9	851
162.6	1359	152.4	875
165.1	1386	154.9	900
167.6	1426	157.5	925
170.2	1467	160.0	949
172.7	1513	162.6	977
175.3	1555	165.1	1006
177.8	1596	167.6	1044
180.3	1642	170.2	1076
182.9	1691	172.7	1109
185.4	1739	175.3	1141
188.0	1785	177.8	1174
190.5	1831	180.3	1206
193.0	1891	182.9	1240

3. BIBLIOGRAFÍA

- Consenso Multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España 2011. SENPE. Editorial Glosa S.A.
- Planas M, Álvarez J, García de Lorenzo A et al. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES Study. *Nutr Hosp.* 2010; 25(6):1020-24.
- Kondrup J, Allison P, Elia M et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin. Nutr.*2003; 22(4):415-21.

NUTRICION ENTERAL

Botella JI, Cánovas B

1. INDICACIONES Y VÍAS DE ACCESO.

- La nutrición enteral (NE) está **indicada** en todos aquellos pacientes con indicación de soporte nutricional que mantienen un tracto digestivo funcional, ya que ha demostrado ser más barata que la nutrición parenteral (NP), mantener mejor la función y la integridad de la barrera intestinal evitando la translocación de bacterias intestinales y dar lugar a un menor número de complicaciones graves (sépticas, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.) respecto a la NP.
- Son **contraindicaciones** absolutas para la NE la presencia de peritonitis difusa, obstrucción intestinal o íleo y la isquemia gastrointestinal. La presencia de diarrea o vómitos no son contraindicaciones absolutas, pero depende de la severidad de los mismos, así los vómitos incoercibles y la diarrea grave sí lo serían.
- La NE **precoz** (en las primeras 24-48h) es recomendable en la actualidad en el paciente crítico, y puede iniciarse con precaución incluso si no existen ruidos hidroaéreos abdominales, dado que acorta el período de íleo y ha demostrado ser superior al inicio de NP precoz.

TABLA 1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL USO DE NE

La NE siempre es preferible a la NP, si es posible (Evidencia grado B).

La NE precoz (en las primeras 24-48 h) en el paciente crítico evita la morbilidad infecciosa (Evidencia grado C).

La ausencia de ruidos hidroaéreos abdominales no es una contraindicación para la NE (Evidencia grado B).

No iniciar la NE en el paciente crítico inestable o con drogas vasopresoras a dosis plenas hasta que esté estable o se hayan bajado la dosis de drogas (Evidencia grado E).

VÍAS Y MODOS DE ADMINISTRACIÓN.

La elección de la vía y el modo de administración depende de varios factores:

- **Tiempo** estimado de duración del soporte nutricional.
 - Si va a ser <6 semanas, está indicado el acceso con sondas nasogástricas o nasoyeyunales.
 - En pacientes activos con necesidad de nutrición enteral >6 semanas es preferible hacer una ostomía para alimentación (gastrostomía o yeyunostomía).
- **Riesgo de aspiración.** En determinadas situaciones con alto riesgo de aspiración como la gastroparesia, el reflujo gastroesofágico importante o los antecedentes de neumonía aspirativa de repetición, es mejor optar por acceso a yeyuno (sonda nasoyeyunal o yeyunostomía). También en caso de resecciones gástricas. En el resto de pacientes se prefiere un acceso a estómago (sonda nasogástrica o gastrostomía).

CARACTERÍSTICAS DE LAS SONDAS ENTERALES	
NASOGÁSTRICA (SNG)	NASOYEYUNAL (SNY)
<ul style="list-style-type: none"> • Pequeño calibre sólo para NE (<10F). Mayor calibre si además medicación. • Incidencia de 10% de obstrucción sonda. Vida media de 15-30 días (variable). • En períodos de <4-6 semanas nutrición. • Nunca colocarla en un paciente con bajo nivel de conciencia o no cooperador. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones principales: Aspiración, RGE, gastroparesia, resección gástrica previa, Ca gástrico o pancreático irresecable. • Colocación gástrica inicial y progresión (deambulación, metoclopramida 20 mg o 0,2 mg/kg IV bolo 10 min antes, eritromicina 3 mg/kg en 1h antes); o bien directa por Rx, o endoscopia. • Ventajas: Disminución del riesgo de aspiración si en duodeno distal o en yeyuno. Permiten NE en algunas patologías.

- **Volumen de nutrición.**
 - El *acceso gástrico* permite la administración discontinua de la nutrición “en bolos” por la sonda o la gastrostomía. Normalmente se administran con jeringa unos 250-

300 cc cada vez, unas 4-6 veces al día hasta cubrir los requerimientos. Cada bolo debe administrarse por lo menos en 5-10 minutos.

- El acceso *yeyunal* precisa de administración de la nutrición en flujo continuo 24 h por bomba o gravedad, ya que el yeyuno no tolera grandes volúmenes.
- Algunos pacientes con acceso gástrico pueden requerir administración continua para prevenir el riesgo de aspiración o la diarrea, y hay pacientes con accesos yeyunales que toleran una administración cíclica de la NE durante la noche (menos horas, más volumen / minuto). Un adulto puede llegar a tolerar ritmos de hasta 150 mL/hora, pero en enfermos se suele comenzar a ritmos más lentos inicialmente (20-40 ml/hora) y aumentar en 10-20 mL/h cada 8-12 horas hasta objetivo.
- En cuanto a la **pauta de administración** se prefiere con bombas en accesos yeyunales, pacientes críticos y lactantes con diarrea. En pacientes independientes con accesos gástricos se prefiere en bolos. La administración por gravedad plantea más problemas prácticos que las anteriores y es menos recomendada. El uso de una nutribomba permite la administración continua o intermitente, bien sea para permitir una pausa nocturna, o en tiempos de infusión de la nutrición mayores que los empleados con la administración por bolos.
- El **material** de las sondas utilizadas para NE deben ser en cualquier caso de *silicona o poliuretano*, de calibre variable según el acceso: Nasal: 8-10 French; Ostomía: 15-22 French (1 French = 0,33 mm de diámetro externo).

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA ALIMENTACIÓN POR SONDAS TRANSNASALES.

COMPLICACIÓN	PREVENCIÓN /MANEJO
Molestias nasofaríngeas y/o sequedad	Usar sondas adecuadas (silicona o poliuretano). Mascar chicles o caramelos sin azúcar. Hacer gargarismos.

COMPLICACIÓN	PREVENCIÓN /MANEJO
Erosiones nasales	Usar sondas adecuadas. Movilizar periódicamente la sonda. Cambiar la sonda de fosa nasal.
Absceso del septo nasal	Usar sondas adecuadas. Movilizar periódicamente la sonda. Si aparece fiebre y dolor retirar la sonda y consultar con ORL para tto local. Plantear la posibilidad de ostomía.
Extracción accidental de la sonda	Fijar bien la sonda. Pautar procinéticos si hay nauseas o vómitos. Valorar fármacos para la agitación. Recolocar la sonda o valorar ostomía.

NE POR GASTROSTOMÍA O YEYUNOSTOMÍA.

- La técnica de colocación puede ser quirúrgica, endoscópica o radiológica. La quirúrgica suele reservarse a pacientes que van a necesitar cirugía abdominal de todas formas o cuando las otras dos no son posibles. Entre la colocación radiológica o endoscópica la decisión depende fundamentalmente de la experiencia de cada centro , si bien la colocación endoscópica suele permitir la colocación de sondas de mayor calibre.

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA OSTOMÍA.

COMPLICACIÓN	PREVENCIÓN /MANEJO
Eritema e infección alrededor del estoma	Fijar bien la sonda a la piel para evitar movimiento excesivo. Limpiar diariamente el estoma con agua y jabón y dejar secar. En caso de infección, limpiar con solución antiséptica y dejar secar. Puede ser necesario el uso de antibióticos (Amoxi/Clav 875/125/8 horas).

COMPLICACIÓN	PREVENCIÓN /MANEJO
Fugas de contenido digestivo perisonda	Evitar soporte externo demasiado “apretado”. Cambiar de bolos a nutrición continua para evitar grandes volúmenes gástricos. Oxido de Zinc tópico (Neo bacitrín pomada® /1 aplicación cada 8 horas). Dejar de usar la ostomía unos días. Si hipoalbuminemia considerar NPT transitoria. Si la PEG >1 mes, considerar retirar la sonda 24-48 horas para conseguir un cierre parcial Si persiste fuga cambiar la sonda a una de calibre mayor (por eso conviene que la sonda inicial sea de tamaño no máximo). Esta medida debe ser de última elección.
Aparición de tejido de granulación	Curas locales con Nitrato de Plata. Cauterización.
Extracción de la sonda	Si es precoz tras su colocación, suele precisar recolocación quirúrgica/radiológica, etc. En caso contrario, sustituir por otra sonda o kit de sustitución lo antes posible, porque la ostomía se cierra espontáneamente en 24-48h.
Síndrome del tope enterrado (Buried Bumper Syndrome)	En casos raros, se puede producir la introducción del tope de la sonda dentro de la ostomía y ocasionar necrosis y hematomas tisulares. Conviene evitar el ajuste extremo del tope externo de la sonda de gastrostomía contra la piel.

2. FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL.

CLASIFICACIÓN Y GENERALIDADES.

- Se clasifican según varios criterios:
 - Criterio principal: complejidad de las proteínas:
 - a) Fórmulas poliméricas (proteínas complejas).
 - b) Fórmulas oligomonoméricas: péptidos de 2 a 6 aa: peptídicas, aminoácidos libres: monoméricas.
 - Criterio secundario: cantidad de proteínas:
 - a) Menos del 18%: normoproteicas.

- b) Más del 18%: hiperproteicas.
- Criterios accesorios:
 - a) Densidad energética: menos o igual de 1 Kcal/mL: Isocalóricas. Más de 1 Kcal/mL: concentradas (Hiperca-lóricas).
 - b) Presencia de fibra: fórmulas sin fibra, fórmulas con fibra.

COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS DE NE		
	Poliméricas	Oligonoméricas
Proteínas	Casainato sódico Casainato cálcico Lactoalbúmina Proteína de soja	Hidrolizado de caseína Hidrolizado de soja Hidrolizado de lactoalbúmina Aminoácidos libres
Carbohidratos	Dextromaltosa Polímeros de glucosa Almidón de maíz Sacarosa	Hidrolizado de almidón Fructosa Sacarosa Oligosacáridos de glucosa
Grasa	Aceite de cáñola Aceite de maíz Aceite de soja MCT	Aceite de girasol Aceite de coco Aceite de maíz Aceite de soja MCT

- Se recomienda el uso de **fórmulas poliméricas** en general, salvo en pacientes con alteraciones de la absorción, tales como intestino corto, enteritis actínica, etc., brotes severos de enfermedad inflamatoria intestinal o pancreatitis aguda (mejor tolerancia que las poliméricas), en los que están indicadas las fórmulas oligomonómicas. En estos preparados la presencia de grasas MCT es la norma, aunque en términos absolutos suelen ser dietas pobres en grasas. La osmolaridad es más elevada que en las poliméricas.
- Dentro de las **fórmulas pediátricas** se incluyen las fórmulas diseñadas para lactantes y niños hasta la pubertad, aunque a partir de los 6-8 años se pueden utilizar fórmulas para adultos. Contienen más porcentaje lipídico y menos proteico que las de adultos. No se incluyen las leches especiales.

- Las **fórmulas especiales** son aquellas diseñadas específicamente para una enfermedad o situación en la que los requerimientos nutricionales se alejan de la normalidad.
 - *Pulmonar*: 55% kcal de grasas para disminuir el cociente respiratorio $<1,0$ (menor producción CO_2 por unidad de O_2). Dudoso beneficio en el paciente crítico intubado difícil de oxigenar.
 - *Síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS)*: usar preparado de lípidos con ácidos grasos omega-3 GLA (gammalinolénico) y EPA (eicosapentanoico) y antioxidantes.
 - *Renal*: Bajas en proteínas, P, K, Mg y Na en prediálisis. Alta en proteínas en diálisis (1,5-2 g/kg/d).
 - *Hepática*: Alta en aminoácidos ramificados, baja en aromáticos en encefalopatía hepática.
 - *Trauma*: Ricas en ramificados, dudoso beneficio.
 - *Fibra*: soluble en casos de diarrea, insoluble en el estreñimiento, mezcla en cualquier alteración del ritmo.
 - *Hiper glucemia / diabetes*: $<30\%$ glucosa, resto con fructosa y otros HdeC con bajo índice glucémico y grasas monoinsaturadas. Disminuye glucemia postprandial.
 - *Oligoméricas*: inicialmente en intestino corto o en enf. Crohn, hasta tolerancia de polimérica (mejor ésta última para mejorar la adaptación intestinal). No beneficio claro en pancreatitis aguda, aunque sí una mejor tolerancia.
 - *Con MCT*: en síndromes malabsortivos, intestino corto, quilotórax, fístulas quilosas.
- **Fármacos nutrientes** (o inmunonutrientes): concepto que implica la administración de uno o varias sustancias nutrientes en cantidades superiores a las fisiológicas para conseguir un efecto más allá del soporte nutricional. Existe hoy en día evidencia científica del uso de determinadas de ellas en situaciones concretas dentro de la NE:
 - *Glutamina*: Precursor importante de la síntesis de nucleótidos y también fuente para células de alta proliferación, como el enterocito. Beneficio en recuperación de afectación GI por radio o quimio y posible papel en paciente crítico, quemados, politrauma y TMO.

- *Arginina*: Semiesencial e implicado en la producción de óxido nítrico (NO). Beneficio en el perioperatorio de tumores digestivos y de cabeza y cuello en desnutridos.
- *Omega-3*: Estudios favorables con EPA en el paciente oncológico en cuanto a calidad de vida, pero no en mortalidad. Claro beneficio en pacientes con ARDS con EPA+GLA como se comentó anteriormente.

3. COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL.

DIARREA.

- Se define como 5 o más deposiciones al día, o bien 2 o más con volumen igual o superior a 100 ml. Es la complicación más frecuente de la nutrición enteral, estando implicados en su aparición factores como la osmolaridad elevada de los preparados, el escaso contenido en sodio, la temperatura a la que se administra etc. *Antes de achacar la diarrea a la NE es preciso descartar otras causas*, por ejemplo el uso de antibióticos que alteran la flora intestinal, procinéticos o laxantes, el reposo digestivo prolongado o la patología digestiva subyacente.
- Para controlar la diarrea pueden utilizarse varios recursos:
 - Ajustar la medicación concomitante (antibióticos, laxantes, sorbitol).
 - Pasar a administración continua si era en bolos.
 - Disminuir el ritmo de administración.
 - Pasar a un preparado con fibra fermentable.
- Si la diarrea persiste más de 36-48 horas se recomienda hacer un coprocultivo y toxina de *Cl. difficile* para descartar una infección intestinal, y sólo entonces se podrían añadir enlentecedores del tránsito como loperamida o codeína.

BRONCOASPIRACIÓN.

- Es la complicación más grave de la NE y se relaciona directamente con el vaciamiento gástrico enlentecido, el reflujo gastroesofágico y los vómitos. Si bien no existe una

correlación lineal perfecta entre los volúmenes del residuo gástrico y el riesgo de aspiración, se recomienda medir el mismo y actuar en consecuencia (ver tabla 2).

TABLA 2. RECOMENDACIONES Y GRADO DE EVIDENCIA SOBRE EL MANEJO DEL RESIDUO GÁSTRICO.

Evaluar el RG a todos los pacientes con NE vigilando la posición de la sonda (Evidencia grado A)
Mantener en posición de 30-45° elevada la cabecera de la cama durante la administración de NE (Evidencia grado A)
Evaluar el RG cada 4 horas si la sonda es nasogástrica los primeros dos días y continuar siempre con esa frecuencia si el paciente es crítico (Evidencia grado B)
En el resto de pacientes y con sondas de pequeño calibre, se puede evaluar cada 8 horas (Evidencia grado C)
Si el residuo es mayor de 250 mL en dos comprobaciones sucesivas, iniciar un agente procinético (Evidencia grado A)
Si el residuo es >500 mL, suspender la NE y reevaluar al paciente desde el punto de vista general (gravedad, sedación...), gastrointestinal y metabólico (Evidencia grado A)
Si se reinicia la NE, valorar el uso de agentes procinéticos (Evidencia grado B)
Considerar la posibilidad de colocar sonda postpilórica cuando el residuo es >500 mL (Evidencia grado B)

- Para evitar la bronsoaspiración se recomiendan las siguientes medidas:
 - Administrar la NE en posición semi-incorporada.
 - Disminuir la densidad calórica y el aporte graso de la fórmula.
 - Administrar la NE de forma continua.
 - Administrar procinéticos: metoclopramida 10 mg/8 h, Eritromicina 250 mg/8 h, Domperidona 10-20 mg/8 h.
 - Si alto riesgo valorar sonda yeyunal.

OBSTRUCCIÓN DE LAS SONDAS.

- Complicación frecuente producida por la solidificación del preparado de NE o por restos de medicación.

- Para evitarla debe limpiarse la sonda con agua (unos 30 mL) tras cada toma de NE o medicación (o cada 4-6 horas en administración continua), nunca debe mezclarse NE con medicación y no deben usarse dietas no específicas (dieta triturada, etc).
- En caso de obstrucción puede administrarse solución de pancreolipasa (KREÓN) y bicarbonato sódico por la sonda. La coca-cola puede resolver la obstrucción, pero a la larga hace rígidas las sondas y puede provocar úlceras de decúbito.

COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL		
a) Gastrointestinales		
	Etiología	Manejo
Náuseas y vómitos	Fármacos: opioides, anticolinérgicos... Baja temperatura de la fórmula. Alto contenido lipídico de la fórmula. Ritmo de infusión alta. Gastroparesia.	Suspensión de fármacos enlentecedores del vaciamiento gástrico. Fórmula a temperatura ambiente. Fórmulas con bajo contenido lipídico. Disminuir ritmo de infusión al último tolerado. Administración de fármacos procinéticos y antieméticos.
Náuseas y vómitos	Olor y apariencia de la fórmula.	Usar fórmulas poliméricas en lugar de oligoméricas.
Malaabsorción/ Maldigestión	Causas de malaabsorción	Tratamiento específico

	Etiología	Manejo
Distensión abdominal	<p>Íleo. Estreñimiento. Obstrucción intestinal. Ascitis. Ritmo rápido de infusión.</p> <p>Baja temperatura de la fórmula.</p>	<p>Si la motilidad es pobre o existe dilatación asas intestinales suspender nutrición. Disminuir ritmo de infusión. Fórmula a temperatura ambiente.</p>
Diarrea	<p>Atrofia intestinal por malnutrición severa.</p> <p>Dumping por llegada de bolo a intestino delgado. Sobrecrecimiento bacteriano o disbacteriosis.</p> <p>Esteatorrea por intolerancia a contenido graso de la fórmula. Intolerancia a la lactosa.</p> <p>Diarrea relacionada con fármacos.</p>	<p><i>Generales:</i> Fórmulas con fibra soluble si el paciente tiene colon, reducir ritmo de infusión o paso a infusión continua, cambio de fórmula, antidiarreicos,...</p> <p><i>Específicos:</i> Disminuir ritmo de infusión. Si es necesario asociar vía parenteral. Usar bomba de infusión.</p> <p>No usar antibióticos de amplio espectro prolongadamente de forma innecesaria, vigilar aspecto de la fórmula y no mantener la misma a temperatura ambiente más de 8-12 horas. Fórmulas pobres en lípidos o ricas en MCT. Enzimas pancreáticas Reducir productos lácteos en la transición a dieta oral. Revisar tratamiento.</p>

	Etiología	Manejo
Diarrea	Infusión de soluciones hipertónicas. Enteritis infecciosa/inflamatoria. Intestino corto.	Diluir fórmula. Tratamiento específico. Nutrición parenteral. Fórmulas oligoméricas y elementales, nutrición parenteral, antidiarreicos.
Estreñimiento	Deshidratación. Fórmula con excesivo contenido en fibra soluble. Sedentarismo.	Hidratación adecuada. Emolientes, laxantes. Disminuir contenido en fibra. Actividad física.
b) Mecánicas		
		Manejo
Desplazamiento de la sonda		Colocación personal entrenado. Revisión periódica de la colocación.
Complicaciones locales: ulceraciones, sinusitis, neumonía, fistulas, infecciones locales,... Obstrucción de la sonda		Cuidados diarios Usar el menor diámetro posible. Colocación por personal entrenado. Lavados periódicos de la luz. Evitar impurezas de la fórmula. Protocolos de administración de fármacos. Desobstrucción: agua caliente, bebidas carbonatadas, enzimas pancreáticas + bicarbonato.
Aspiración		Incorporación del paciente durante la administración y 2 horas después de la misma. Sondas nasoyeyunales. Monitorización del residuo gástrico 1 vez al día en infusión continua y previa a cada bolo. Si >200 cc detener administración y rechequear posteriormente. Si persiste valorar cambio de forma o vía de administración.

c) Metabólicas		
	Etiología	Manejo
Deshidratación hipertónica	Pérdidas excesivas. Administración hídrica insuficiente. Fórmulas hipertónicas.	Monitorizar ingesta / diuresis y peso. Vigilar signos de deshidratación. Control analítico. Rehidratación oral o iv cuando sea necesario.
Sobrehidratación	Excesiva administración hídrica. Insuficiencia hepática, renal o cardíaca. Síndrome de realimentación. Hipercatabolismo masa magra con pérdidas de potasio.	Monitorizar ingesta / diuresis, peso y signos de sobrecarga de volumen. Uso de fórmulas menos concentradas. Restricción de volumen. Uso de diuréticos.
Hipopotasemia	Síndrome de realimentación. Uso de diuréticos. Hiperaldosteronismo secundario. Hipercatabolismo. Dilución. Insulinoterapia. Pérdidas digestivas. Alcalosis metabólica.	Monitorización de kaliemia. Suplementación de K y Cl. Disminuir aporte calórico, con progresión lenta y controlada del mismo en pacientes desnutridos.
Hiperpotasemia	Acidosis metabólica. Insuficiencia renal. Hipoperfusión periférica. Escasivo aporte.	Monitorizar niveles. Corrección de acidosis e hipoperfusión periférica. Revisar aportes. Tratamiento hiperpotasemia aguda.
Hiponatremia	Sobrehidratación. Escasos aportes. Insuficiencia renal, cardíaca o hepática.	Monitorizar niveles. Restricción hídrica. Suplementación de sal.

	Etiología	Manejo
Hipernatremia	Excesivo aporte salino. Escaso aporte hídrico o excesivas pérdidas.	Monitorizar peso, ingesta / diuresis, signos de deshidratación y datos analíticos. Reposición de volumen vía enteral o parenteral.
Hipofosfatemia	Síndrome de realimentación. Administración de fármacos catecolaminérgicos, sucralfato, insulina y antiácidos.	Monitorizar niveles. Disminuir aporte calórico. Revisar tratamiento. Suplementación en forma de sales sódica o potásica vía enteral o parenteral.
Hiperfosfatemia	Insuficiencia renal.	Disminuir aportes de P en fórmula. Quelantes de P.
Hipercapnia	Sobrealimentación. Excesivo aporte de H. de C. en paciente con compromiso respiratorio.	Reevaluación objetivos energéticos. Disminución aporte calórico. Aumento de porcentaje de calorías de origen lipídico (30-50%) a expensas de H. de C.
Déficit de Zn	Pérdidas intestinales excesivas por esteatorrea	Suplementación con Zn.
Déficit de vitamina K	Escaso aporte. Uso prolongado de fórmulas pobres en lípidos. Uso de antibióticos, cirrosis, malabsorción, insuficiencia pancreática exocrina.	Monitorización del tiempo de protrombina. Suplementación. Uso de agentes probióticos.

	Etiología	Manejo
Déficit de tiamina	Alcoholismo. Malnutrición prolongada. Edad avanzada. Malabsorción. Diálisis. Antiácidos.	Administración de tiamina de 3 a 7 días Administrar complejos multivitamínicos y folato en pacientes alcohólicos o con malnutrición prolongada.
Déficit de AG esenciales	Administración insuficiente de ácido linoleico.	Administrar un 4% de los requerimientos calóricos como ácido linoleico.
Hiperglucemia	Síndrome de realimentación. DM, sepsis, hipercatabolismo, trauma. Insulinorresistencia. Uso de glucocorticoides. Excesivo aporte de H. de C.	Monitorización de glucosa capilar o venosa. Protocolos de administración de insulina. Asegurar correcta hidratación. Disminuir aporte de H. de C. Aporte de fórmulas con fibra.
Hipoglucemia	Suspensión brusca de nutrición enteral en paciente en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.	Monitorizar glucemia Transición gradual de nutrición enteral a vía oral. Administración de glucosa vo o parenteral.

4. FÁRMACOS Y NUTRICIÓN ENTERAL.

- No mezclar NE con medicación, para evitar interacciones y alteración de la absorción de fármacos, así como la obstrucción de la sonda.
- Si la SNG tiene doble vía, los medicamentos se administrarán por la entrada lateral de la sonda.
- Después de cada toma de medicación pasar por la SNG

20-30 mL de agua.

- Los comprimidos se trituran hasta quedar finamente pulverizados y se diluyen en 20-30 mL de agua.
- Las cápsulas gelatinosas que contienen el principio activo en forma líquida se deshacen en un vaso de agua caliente.
- Las cápsulas con cubierta entérica se abren, su contenido se diluye en agua y se administra con jeringa.
- Las ampollas bebibles también se diluyen en agua.
- En caso de sonda postpilórica, consultar siempre las características de absorción y farmacocinéticas del medicamento para asegurar su correcto efecto.

FÁRMACOS QUE ALTERAN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico o disminuyen la motilidad gastrointestinal

- Fármacos con efecto anticolinérgico
Relajan el músculo liso e inhiben la motilidad gástrica
Antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, fenotiacidas, antiparkinsonianos
- Antiácidos que contengan aluminio
- Opiáceos

Fármacos cuya absorción disminuye con la administración conjunta con NE

Ácido alendrónico	Ciprofloxacino	Melfalan	Rifampicina
Ampicilina	Didanosina	Metotrexato	Sinvastatina
Astemizol	Furosemida	Nifedipino	Tacrolimus
Azitromicina	Hidralazina	Omeprazol	Tetraciclina
Bisacodilo	Indinavir	Oxacilina	Triazolam
Bumetanida	Isoniazida	Nicardipino	Trimetoprim
Captoprilo	Isosorbida dinitrato	Penicilamina	Zalcitabina
Cefaclor	Lansoprazol	Penicilina G	

Problemas con la administración postpilórica de fármacos

- Alteraciones en la absorción de los fármacos
- Absorción en tramos proximales del tracto digestivo (ciprofloxacino)
- Algunos precisan un pH ácido para una correcta disolución y absorción (ketoconazol)
- Disminuye el tiempo de tránsito intestinal
- Se pierde la función del estómago en la disolución del fármaco
- Obstrucción del catéter con mayor facilidad, debido a su menor calibre
- Aparición de efectos secundarios digestivos: diarrea, dolor abdominal

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011.
- Clinical Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2009, 33:255 y ss.
- Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary. *Crit Care Med* 2009; 37:1757-61.
- ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clinical Nutrition* 2006.
- Clotilde Vazquez y M. A. Santos-Ruiz. *Vademécum de Nutrición Artificial*, 7ª edición.
- Laura E Matarese y Michele M Gottschlich. *Nutrición Clínica Práctica*, 2ª edición, Elsevier.
- Diego Bellido Guerrero y Daniel A de Luis Román. *Manual de Nutrición y Metabolismo de la SEEN*, 1ª edición.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Botella JI, Cánovas B

- Se denomina nutrición parenteral total (NPT) a la administración a través de accesos venosos de soluciones que contienen una fuente de nitrógeno (en la forma de aminoácidos o hidrolizados de proteínas) y al menos 10 kilocalorías por cada kilogramo de peso al día (kcal/kg/d) de calorías no proteicas.
- En los casos en que se administran soluciones que aportan nitrógeno pero que suministran menos de 10 kcal/kg/d de calorías no proteicas, se habla de terapia ahorradora de proteínas o PST (del inglés *Protein-Sparing Therapy*). Dichas soluciones (Isoplasma[®], Clinimix[®]...) existen en preparados comerciales y han sido extensamente empleadas, generalmente a través de accesos venosos periféricos.
- Las soluciones para nutrición parenteral son hipertónicas y si se administran a través de un catéter periférico, la osmolaridad de la solución debe ser inferior a 850 mOsm/L. Este tipo de soluciones aportan generalmente una cantidad inadecuada de calorías salvo que se administren en flujos elevados (alrededor de 100 mL/h) lo que puede ocasionar importantes flebitis.

ACCESO	TIPO DE VÍA/ OSM MAX/L	VENA DE INSERCIÓN	INDICACIÓN
Periférico	Periférica/ /850mOsm/L	Basílica Cefálica	NP <7 días
PICC	Central// 1300 mOsm/L	Basílica Basílica Cefálica Braquial (con eco)	NP a corto plazo (<30 días) en paciente hospitalizado; NP domiciliaria hasta 12m
Vía central percutánea	Central//1300 mOsm/L	Subclavia Yugular	NP a corto plazo (<30 días) en paciente hospitalizado
Tunelizado	Central// 1300 mOsm/L	Subclavia Yugular	NP a largo plazo (>30 días), NP domiciliaria

ACCESO	TIPO DE VÍA/ OSM MAX/L	VENA DE INSERCIÓN	INDICACIÓN
Reservorio	Central//1300 mOsm/L	Subclavia Yugular	NP a largo plazo (>30 días), NP domiciliaria (2ª elección tras tunelizado)

- En general, los accesos preferidos para la NPT son el infraclavicular a través de una vena subclavia o bien la colocación de un catéter central de acceso periférico o PICC (del inglés *Peripherally Inserted Central Catheter*) que elimina el riesgo de neumotórax, aunque exige un adecuado acceso venoso antecubital. La osmolaridad de las soluciones que se administran a través de un acceso venoso central no deben sobrepasar los 1300 mOsm/L.

1. INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

- En principio nutrición parenteral (NP) estaría indicada en todas aquellas situaciones en las que está indicado hacer un soporte nutricional (ingesta oral inadecuada previsible >7-14 días o en desnutridos >3-4 días) pero el tracto digestivo es no funcional (obstrucción/ileo, peritonitis, isquemia intestinal, vómitos o diarrea incoercibles) o insuficiente (intestino corto <100 cm, enteritis rádica, fístulas sin acceso enteral...).

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL PERIOPERATORIO (EVIDENCIA B)

- En pacientes desnutridos, iniciarse 5-7 días antes de la cirugía y prolongarse posteriormente si la NE no es posible.
- En el postoperatorio cuando la NE no es posible tras los primeros 5-7 días de hospitalización en pacientes sin desnutrición previa.
- Dado que la NP no ha demostrado beneficio si se aporta durante períodos menores a 5-7 días, la NP no debe iniciarse si se prevé que la duración de su administración va a ser inferior a 7 días.

2. COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS DE NP.

- La prioridad al iniciar una NP es proporcionar un volumen adecuado y mantener el equilibrio ácido-base, para no perjudicar al paciente.
- En general es mejor infraestimar que sobreestimar las necesidades calóricas para evitar la sobrealimentación y la realimentación, sobre todo al iniciar la terapia. Para ello se utilizan las fórmulas del GEB de HB descritas en capítulos anteriores y se multiplica por el Coeficiente de agresión de la enfermedad. Los primeros días se inicia un aporte calórico inferior al calculado, en general un 50-75%, y después se aumenta progresivamente hasta cubrir el 100% de los requerimientos en unas 48 h si no existen alteraciones sugestivas de realimentación.

CÁLCULO ENERGÉTICO Y DE OSMOLARIDAD DE LA SOLUCIÓN DE NPT

Principio activo	Calorías	Osmolaridad*
Proteínas	4 Kcal / g	9-10 mosm / g
(N = Prot / 6,25)	25 Kcal / g	55-60 mosm / g
Hidratos de carbono	4 Kcal / g	5,5 mosm / g
Grasas	9 Kcal / g	0 mosm /g

*Sumar la carga osmolar de los minerales y oligoelementos de la solución. La de las proteínas varían dependiendo del preparado. Valores aproximados.

PROTEÍNAS.

- En la tabla adjunta se resumen los requerimientos proteicos promedio en pacientes hospitalizados.

REQUERIMIENTOS PROTEICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NPT	
Situación clínica	Requerimientos proteicos*
Normales	0,8 g / kg / d
Estrés metabólico (la mayoría)	1,0 – 1,5 g / kg / d
Insuficiencia renal sin diálisis	0,8 – 1,0 g / kg / d
Hemodiálisis	1,2 – 1,4 g / kg / d
Diálisis peritoneal	1,3 – 1,5 g / kg / d

*Cálculos realizados sobre el peso ideal. Pueden ser mayores en el FRA (*ver capítulo situaciones especiales*).

- En general, las soluciones de aminoácidos empleadas en la nutrición parenteral son de alto valor biológico, dado que aproximadamente un 40-50% del total se compone de aminoácidos esenciales. En casos de encefalopatía hepática están indicados los preparados proteicos enriquecidos en aa ramificados.

HIDRATOS DE CARBONO.

- No existe un requerimiento absoluto de hidratos de carbono dado que la glucosa puede generarse por gluconeogénesis a partir de precursores endógenos. No obstante, un aporte de alrededor de 125-150 g de glucosa al día para aquellos tejidos que precisan de ésta para su metabolismo disminuye el uso de aminoácidos para la génesis de glucosa.
- El aporte excesivo de glucosa, sin embargo, puede producir hiperglucemia, esteatosis hepática y producción elevada de dióxido de carbono. Se aconseja no superar los 5 mg/kg/minuto.

LÍPIDOS.

- El porcentaje de calorías en forma de grasa que deben aportarse de manera ideal no es conocido, pero en general se suelen administrar entre un 20-30% del aporte calórico total en la mayoría de los pacientes.

- Un mínimo de un 5% es necesario para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.
- Las infusiones de lípidos no deben superar la tasa de 1 Kcal/kg/h para evitar las complicaciones asociadas a la infusión excesiva de lípidos.
- Cuando la concentración previa de triglicéridos es superior a 400 mg/dL debe disminuirse la cantidad de lípidos en la nutrición parenteral para mantener dichos niveles por debajo de este límite.
- En pacientes obesos es también necesaria la disminución de la cantidad de lípidos administrados para favorecer la lipólisis.
- Las emulsiones lipídicas usadas en nutrición parenteral contienen triglicéridos procedentes de aceites de soja, oliva y otros aceites vegetales. Los ácidos grasos que las componen son fundamentalmente ácidos grasos esenciales como el linoleico y el linolénico; las formulaciones actuales suelen incluir además un alto porcentaje ácidos grasos de cadena media. También hay una formulación lipídica que incluye ácidos grasos n-3.

EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL					
Emulsión	Soja	MCT/LCT	Oliva/ Soja	Pescado/ Soja/MCT	Soja/MCT/ Oliva/ Pescado
Nombre	Intralipid	Lipofundina	Clinoleic	Lipoplus	SMOFLipid
Origen grasa:					
Soja	100%	50%	20%	40%	30%
Coco		50%		50%	30%
Oliva			80%		25%
Pescado				10%	15%

MINERALES, OLIGOELEMENTOS Y VITAMINAS.

- Las recomendaciones diarias de minerales y micronutrientes administradas mediante nutrición parenteral se resumen en las tablas siguientes:

REQUERIMIENTOS MINERALES Y OLIGOELEMENTOS EN PACIENTES CON NPT	
Agua	
• Adultos y niños >20 kg	35 ml/kg o 1500 mL + 20 mL por kg que pase de 20.
• Niños 11-20 kg	1000 mL + 50 mL por cada kg que pase de los 10.
• Niños 1-10 kg	100 mL/kg.
• Cada grado más de 37° C	Incrementar un 10% las necesidades basales.
Minerales	
• Sodio	60-150 mEq/d (1,5-2 mEq/kg/d)
• Potasio	40-100 mEq/d (0,7-1,2 mEq/kg/d)
• Calcio	5-15 mEq/d (0,15-0,30 mEq/kg/d)
• Magnesio	8-24 mEq/d (0,25-0,35 mEq/kg/d)
• Fósforo	10-30 mmol/d (7-9 mmol por cada 1000 kcal)
Oligoelementos	
• Cobre	0,3-1,2 mg
• Cromo	10-20 mg
• Hierro	1-1,5 mg
• Manganeso	0,2-0,8 mg*
• Selenio	20-80 mg
• Yodo	70-140 mg
• Zinc	2,5-4 mg

*La toxicidad por manganeso que se manifiesta como un cuadro extrapiramidal y/o toxicidad hepática puede ocurrir con la administración prolongada de nutrición parenteral. Por tanto, se recomienda en estos casos añadirlo en cantidades inferiores a 0,1 mg o eliminarlo por completo de la solución.

REQUERIMIENTOS VITAMÍNICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN NPT

Vitaminas liposolubles	
• Vitamina A	3300 UI/d
• Vitamina D	200 UI/d
• Vitamina E	10 UI/d
• Vitamina K	150 g/d
Vitaminas hidrosolubles	
• Tiamina (B ₁)	6 mg/d
• Riboflavina (B ₂)	3,6 mg/d
• Niacina (B ₃)	40 mg/d
• Ácido pantoténico (B ₅)	15 mg/d
• Piridoxina (B ₆)	6 mg/d
• Biotina (B ₇)	60 g/d
• Acido fólico (B ₉)	600 g/d
• Cobalamina (B ₁₂)	5 g/d
• Ácido ascórbico (C)	200 mg/d

3. MONITORIZACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

- Una vez que la NPT se ha iniciado es fundamental la monitorización cuidadosa del paciente para asegurar una terapia correcta y evitar las complicaciones asociadas a este tipo de soporte nutricional.
- Las constantes vitales deben monitorizarse cada 8 horas el balance hídrico diariamente y el peso cada 48-72 horas, cuando sea posible.
- Los electrolitos séricos como el sodio, potasio, calcio y fósforo deben monitorizarse diariamente hasta su estabilización y luego cada 3-5 días dependiendo del paciente.

- La glucemia debe determinarse junto con los electrolitos, salvo en los pacientes con hiperglucemia concomitante a la administración de nutrición parenteral o en pacientes diabéticos, en los que debe determinarse la glucemia capilar cada 6 horas e incluso transitoriamente de forma horaria en pacientes con descompensaciones hiperglucémicas.
- El equilibrio ácido-base y el magnesio sérico deben determinarse en pacientes seleccionados, atendiendo a la patología de base.
- El zinc sérico debe determinarse cada 2 semanas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en los casos de ostomías.
- La determinación de albúmina y proteínas de vida media corta se suele realizar cada 1-2 semanas.

4. COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

INFECCIÓN DEL CATÉTER.

- Producida en un 59% por Gram+ (sobre todo Staph. Coagulasa negativo y aureus), en un 25% por Gram – (E.coli, Klebsiela, Enterobacter, Serratia), en un 16% por hongos (Cándida albicans) y en un 15% por flora polimicrobiana.
- Se diagnostica con hemocultivos convencionales y semi-cuantitativos, cultivos del catéter, de la piel y de la conexión.
- Puede intentar mantenerse el catéter en las siguientes situaciones:
 - Catéter difícilmente reemplazable.
 - Cultivo negativo de piel y conexión y ausencia de signos de infección local.
 - Bacteriemia que desaparece tras 72 h de tratamiento antibiótico.
 - Microorganismos sensibles.
 - Ausencia de metástasis sépticas.
- Debe retirarse el catéter:
 - Catéteres de fácil sustitución y con signos de infección local.

COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Metabólicas

- Hiperglucemia: aumenta el riesgo de infección, sobre todo si se sobrepasan los 200 mg/dL. Se recomienda mantener la glucemia entre 100 y 200 mg/dL al iniciar la nutrición parenteral y después entre 140-180 mg/dL una vez estabilizada.
- Alteraciones hidroelectrolíticas: pueden ser potencialmente mortales, por lo que se recomienda la determinación sérica diaria de electrolitos hasta su estabilización y posteriormente cada 48-72 horas.

Derivadas del acceso venoso central

- Trombosis venosa: la trombosis de la subclavia puede detectarse en un 50% de los pacientes mediante radiología, sin embargo la trombosis con repercusión clínica rara vez aparece. Algunos casos de embolia pulmonar microvascular muy grave se han publicado, producidos por precipitados de sales de fósforo y calcio no visibles en la mezcla.
- Sepsis por catéter central.

Hepatobiliares

- Alteraciones leves y transitorias.
- Alteraciones graves: suelen desarrollarse tras 16 semanas de nutrición parenteral y son más frecuentes en niños que en adultos.

Óseas

- Osteomalacia y osteopenia en nutrición prolongada (más de 2-3 meses) probablemente por toxicidad de aluminio o hipervitaminosis D o A.

- Persistencia de fiebre o bacteriemia a las 72 horas de iniciar tratamiento antibiótico.
- Existencia de metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis) o trobiflebitis séptica.
- Shock séptico.
- Infecciones por hongos o microorganismos de difícil tratamiento (S. Aureus, Pseudomonas...) o polimicrobianas.
- El tratamiento empírico se suele realizar con asociación de vancomicina/teicoplanina + aminoglucósido o aztreonam o cefalosporina de 3ª. Debe infundirse a través del catéter si se conserva, y mantenerse 2 semanas al menos.

- Una opción al tratamiento convencional es el “sellado de catéter” que consiste en administrar una solución concentrada de antibióticos (*ver abajo*) en la luz del catéter y cerrar después para que ejerza un efecto local. Se suele aplicar tras un periodo corto de antibioterapia sistémica: Lock de vancomicina: 500 mg de Vancomicina (1 vial) + 5 cc de Heparina Sódica (1:1000) + 250 cc de salino 0,9%. Conservar esta solución hasta 3-5 días. Sellar el catéter con 2 cc de la solución tras cada uso de la vía.
- En cualquier caso, si no hubiese una evolución favorable se procederá a retirar el catéter si no se había hecho anteriormente.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS A CATÉTER CENTRAL (TUNELIZADO E IMPLANTADO)

	Definición	Manejo
Local	Eritema, dolor o supuración en los 2 cm adyacentes a la superficie.	Cuidados locales y antibioterapia oral.
Túnel de acceso	Eritema, dolor o supuración más allá de los 2 primeros cm desde la superficie cutánea.	Retirada del catéter y antibioterapia i.v.
Bolsa de implantación	Eritema, necrosis en la superficie del reservorio o exudado purulento en la bolsa subcutánea.	Retirada del catéter y antibioterapia parenteral.
Hematógena	Aislamiento en cultivo del catéter y hemocultivo; no otra focalidad, mejoría con la retirada del catéter.	Sellado, antibioterapia parenteral. Retirada del catéter si infección por <i>S. aureus</i> , polimicrobiana, fúngica, inestabilidad hemodinámica, metástasis sépticas, tromboflebitis séptica, infecciones de repetición o bacteriemia persistente.

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS ASOCIADAS AL USO DE CATÉTER CENTRAL (TUNELIZADOS/IMPLANTADOS)	
	Manejo
Mecánicas (neumotórax, hemotórax, lesión arterial, embolia gaseosa, malposición).	Específico de cada complicación.
Trombosis venosa. Trombosis séptica.	Estreptokinasa o Urokinasa. Retirada del catéter más antibioterapia parenteral y heparina.
Oclusión del catéter por precipitados lipídicos.	Lavados con solución de etanol.
Oclusión del catéter por precipitados cálcicos.	Lavados con solución de HCl.

SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN (*ver capítulo de soporte nutricional*).

HEPATOPATÍA POR NPT.

- Se manifiesta con grados variables de colestasis y esteatosis, y puede llegar a producir insuficiencia hepatocelular.
- Analíticamente se caracteriza por aumento de GOT, GPT, GGT, menos frecuentemente de bilirrubina (salvo en niños, que sí suele elevarse).
- Para prevenirla se recomienda:
 - Utilizar la vía digestiva siempre que sea posible, aunque sea para un aporte calórico parcial.
 - Evitar la sobrealimentación.
 - Intentar infundir la NP de forma cíclica (sólo nocturna o 3-4 días en semana).
 - Utilizar mezclas MCT/LCT.
 - Si hay sospecha de sobrecrecimiento bacteriano asociado, tratar con metronidazol.
 - Vigilar la presencia de litiasis o barro biliar.
- Una vez presente se recomienda:
 - Pasar a una relación de hidratos de carbono/lípidos de 70/30.
 - Cambiar a emulsiones lipídicas ricas en omega-3.

- Minimizar las infecciones que parecen jugar un papel en el deterioro de la función hepática.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Laura E Matarese y Michele M Gottschlich. Nutrición Clínica Práctica, 2ª edición, Elsevier.
- Diego Bellido Guerrero y Daniel A de Luis Román. Manual de Nutrición y Metabolismo de la SEEN, 1ª edición.
- Clotilde Vazquez y M. A. Santos-Ruiz. Vademécum de Nutrición Artificial, 6ª edición.
- Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2009.
- Mc Mahon et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. JPEN 2012.

NUTRICIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES*Botella JI, Cánovas B***1. INSUFICIENCIA RENAL.**

Los pacientes con fracaso renal agudo (FRA) y enfermedad renal crónica (ERC) están en riesgo de desnutrición por varios motivos, por lo que deben recibir una evaluación del estado nutricional y el desarrollo de un plan nutricional adecuado. La calorimetría indirecta es la técnica de elección para el cálculo de los requerimientos calóricos en estos pacientes. A continuación se enumeran las recomendaciones actuales:

REQUERIMIENTOS DE PROTEÍNAS	
Prediálisis	0,5-0,6 g/kg/día*
ERC en hemodiálisis (HD)	1,2 g/kg/día
ERC en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)	1,3 g/kg/día
FRA en hemodiálisis intermitente	1,5-2,5 g/kg/día
FRA en terapia renal sustitutiva continua (hemodiálisis o hemofiltración)	1,8-2,5 g/kg/día

*Algunos autores recomiendan incluso 0,3 g/kg/día y suplementos de aminoácidos esenciales.

MINERALES Y VOLUMEN.

- Diálisis peritoneal o hemodiálisis: **P:** 800-1000 mg/día, **K:** 2000-2500 mg/día, **Na:** 1.8-2,5 g/día, **Volumen:** 1000+ diuresis residual en diálisis peritoneal y 500 + balance hídrico en hemodiálisis.
- No Dializados: **P:** 600-1000 mg/día, **K:** 1500-2000 mg/día, **Na:** 1.8-2,5 g/día, **Volumen:** no limitado.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL.

- La vía de elección es la oral o la enteral por sonda. La nutrición parenteral (NP) se usa cuando el tracto GI es no

funcionante. Las fórmulas de aminoácidos estándares pueden usarse en la NP en estos pacientes.

- La NP intradialítica sólo debe usarse si hay indicación de NP y ésta no es posible por problemas de accesos vasculares, etc. y no debe usarse como suplementación en pacientes con ERC avanzada en hemodiálisis.
- Las fórmulas y suplementos pueden ser estándar salvo en *soporte nutricional >5 días en pacientes con ERC no dializados*, en los cuales deben usarse fórmulas específicas bajas en proteínas y electrolitos. En HD pueden usarse suplementos estándar pero si va a realizarse dieta completa con nutrición enteral (NE) se prefieren las fórmulas con poco volumen, concentradas.

VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS.

- Los pacientes sometidos a diálisis deben recibir suplementos de vitaminas hidrosolubles debido a la pérdida intradialítica de las mismas.
- La vitamina A debe ser monitorizada ya que existe riesgo de hipervitaminosis.
- La suplementación con Ca y vitamina D (calcitriol, alfacalcidol o análogos) debe ser la norma en ERC con CrCl >25 ml/min para evitar el hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal.

2. HEPATOPATÍA.

- Se recomienda una ingesta calórica de 35 kcal/kg y proteica de 1,2-1,5 g/kg. La restricción proteica sólo está indicada en el manejo de la encefalopatía hepática establecida.
- La vía de administración de elección es la oral o la enteral con sonda. La gastrostomía en pacientes con cirrosis o ascitis se asocia a un aumento de complicaciones y en general no se recomienda. La NP se reserva para casos de tracto GI no funcionante.
- Las fórmulas y suplementos pueden ser estándar salvo en la encefalopatía hepática aguda o crónica, y en pacientes con antecedentes de aparición de encefalopatía con la NE.

En estos casos se recomienda la utilización de fórmulas enriquecidas con aminoácidos ramificados.

3. PANCREATITIS AGUDA.

- El soporte nutricional no está indicado de manera rutinaria. En pancreatitis agudas leves o moderadas que vayan a tolerar vía oral en menos de 5-7 días no es necesario hacer soporte.
- En pancreatitis que no pueden iniciar la tolerancia oral en ese tiempo o en los casos de pancreatitis agudas graves-necrosantes está indicado empezar soporte nutricional con nutrición enteral, más aún, debería ser de manera precoz en las pancreatitis graves.

SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL EN LA PANCREATITIS AGUDA

Nutrición enteral

- De elección frente a la nutrición parenteral.
- Las fórmulas peptídicas con MCT (triglicéridos de cadena media) suelen ser mejor toleradas, aunque pueden usarse fórmulas estándar.
- La NE debe administrarse de manera continua con bomba de perfusión, bien en yeyuno mediante SNY o también, según han demostrado múltiples ensayos clínicos de los últimos años, en estómago mediante SNG.

Nutrición parenteral

- Si la NE no es posible (ileo severo, mala tolerancia, etc.) está indicada la NP total o como complemento a la cantidad de NE que tolere el paciente.
- En caso de NP la infusión de lípidos es segura siempre que las cifras de triglicéridos sean <400 mg/dL. Por encima de esta cifra deben usarse fórmulas parenterales sin lípidos.
- En caso de NP se recomienda el uso de glutamina en forma de dipéptido (Ala-Gln) a 0,3 g/kg/d.

4. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

- La NE ha demostrado conseguir remisiones del brote agudo pero no debe utilizarse como terapia única.
- En caso de ser necesario un soporte nutricional la vía de elección es la oral o enteral. La NP se reserva para fístulas, obstrucciones, diarrea muy activa en pacientes desnutridos o de forma perioperatoria en pacientes desnutridos.
- Los suplementos y fórmulas enterales recomendados son los poliméricos estándar o hiperproteicos. Las fórmulas con ω -3, glutamina, TGF-beta2, etc. no han demostrado proporcionar beneficios definitivos en estos pacientes. Algunas fórmulas parcialmente predigeridas con proporciones variables de péptidos y MCT pueden ser mejor tolerados en las fases iniciales del brote.

5. INTESTINO CORTO.

- Factores que influyen en la suficiencia intestinal en pacientes con IC: Longitud de intestino remanente, tipo de intestino delgado remanente, presencia de colon, presencia de válvula ileocecal y adaptación intestinal.
- Condiciones mínimas para conseguir una alimentación suficiente por vía digestiva: >100 cm de intestino delgado en pacientes sin colon, >60 cm de intestino delgado en pacientes con colon.
- La resección de >100 cm de íleon condiciona malabsorción de grasas por la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares y de vitamina B₁₂. La malabsorción de sales biliares puede condicionar diarrea colerética.
- Válvula ileocecal: su presencia es importante para regular el tránsito entre íleon y colon y como barrera para evitar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

ADAPTACIÓN INTESTINAL.

- Proceso en el cual la mucosa ileal aumenta su superficie de absorción mediante la proliferación de su epitelio y

umentando la longitud de los villi, mejorando la función digestiva y absortiva.

- Este proceso se inicia tras la resección intestinal y puede prolongarse hasta 1 ó 2 años.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON I.C. GRAVE

Fase inicial

- Nutrición parenteral.
- Supresión de la secreción gástrica con bloqueantes H2 o inhibidores de la bomba de protones.

Transición a la vía digestiva

- Puede realizarse con pequeños y frecuentes bolos vía oral o, preferiblemente, por SNG en una pauta de infusión continua.
- La progresión debe realizarse lentamente y pautada por la tolerancia del paciente.
- La NP se irá retirando según progrese la tolerancia intestinal.
- Puede iniciarse con una fórmula polimérica. Las oligoméricas y elementales facilitan a priori la absorción pero tienen mayor osmolaridad y estimulan menos la adaptación intestinal. No se ha demostrado mayor eficacia con este tipo de dietas.

MANEJO FARMACOLÓGICO.

- Suplementación de vitaminas hidro y liposolubles, electrolitos, Fe, Mg, Ca y Zn si se objetiva su déficit.
- Antiperistálticos: loperamida o difenoxilato. Titular la dosis según respuesta, hasta un máximo de 16 y 20 mg/día, respectivamente.
- Octreótide: disminuye la diarrea pero no mejora la absorción de macronutrientes. Útil en pacientes mal controlados con loperamida o difenoxilato.
- Colestiramina: puede mejorar la diarrea en pacientes con resección ileal y colon remanente.
- Antibióticos si se objetiva sobrecrecimiento bacteriano.
- Otros: Glutamina, ácidos biliares conjugados, GH, GLP-2. Sobre estos fármacos hay datos controvertidos o están en fase de investigación clínica.

6. FÍSTULAS GASTROINTESTINALES.

- Los pacientes con fístulas enterocutáneas, enterovaginales, enterovesicales, etc. están en riesgo de desnutrición ya que sufren pérdidas muy importantes de determinados nutrientes, sobre todo agua, proteínas, electrolitos y algunos elementos traza como el zinc y el cobre. El soporte nutricional en estos pacientes no debe retrasarse más de 7 días.

SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL EN LAS FÍSTULAS DIGESTIVAS

Nutrición enteral	<ul style="list-style-type: none"> • Fístulas de bajo débito (<500 cc/día) y de origen distal (ileon distal o colon). • Fístulas de origen proximal en las que se dispone de un acceso enteral más distal.
Nutrición parenteral	<ul style="list-style-type: none"> • Fístulas de alto débito (>500 cc/día) de origen proximal (yeyuno o ileon). • Cuando el débito aumenta al introducir la nutrición enteral.

- En pacientes con fístulas de alto débito el soporte nutricional puede requerir hasta 2 g/kg/día de proteínas, y 10-15 mg zinc/litro de débito, el doble de las RDA de vitaminas y elementos traza y hasta 5-10 veces las RDA de vitamina C.

7. FIBROSIS QUÍSTICA.

- Los pacientes con fibrosis quística tiene un aumento muy importante del requerimiento energético, (aproximadamente un 120-150% de las Kcal recomendadas para su edad), y también proteico (aproximadamente 100-150% de las habituales para la edad). El aporte lipídico debe constituir el 35-40% del total.
- No deben restringirse las grasas si aparece insuficiencia pancreática exocrina, sino añadirse enzimas: 1500-2000 UI lipasa/kg en las comidas, 500-1000 UI lipasa/kg en los snacks. Es signo de dosis insuficiente la persistencia de la esteatorrea y signo de sobredosificación la aparición de escoriaciones anales.

- Es preciso monitorizar las vitaminas liposolubles, el zinc y el selenio y suplementarlos si es preciso. A veces hay que añadir suplementos de CINA y CIK, ya que lo pierden por el sudor.
- En los niños hay que hacer especial vigilancia nutricional en las fases de crecimiento acelerado y mantener el peso siempre >90% del peso ideal para la altura. Si es <85% está indicado iniciar suplementos hipercalóricos o NE por sonda. Si persiste el retraso del crecimiento pueden estar indicados los suplementos de MCT. Si el peso es <75% del ideal estaría indicada la NP.
- Debe evitarse la sobrecarga de hidratos de carbono si aparece diabetes mellitus o insuficiencia respiratoria importante.

8. ENFERMEDAD PULMONAR.

- Hay poca evidencia científica respecto al soporte nutricional en los pacientes con EPOC, si bien un reciente meta-análisis sugiere un leve beneficio de los suplementos nutricionales.
- Solo están indicadas las fórmulas enterales especiales en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS) en el que se ha demostrado beneficio con fórmulas enriquecidas en omega-3 (EPA + GLA).

9. PACIENTES CRÍTICOS.

- Se recomienda el soporte nutricional a todos los pacientes críticos con ingesta inadecuada previsible >3 días.
- Los requerimientos calóricos aumentan a 1,3-1,5 x GEB, y los proteicos a 1,5-2 g/kg, incluso más en grandes quemados.
- La vía de elección siempre que haya tránsito intestinal es la enteral continua, y las fórmulas de elección las poliméricas hiperproteicas.
- Las fórmulas enriquecidas con arginina, ω -3 y nucleótidos han demostrado en algunos estudios ser mejores que las estándar en cirugía del tracto GI, sepsis moderada y politrauma.

- Las fórmulas enriquecidas con arginina han demostrado en algunos estudios ser mejores que las estándar en grandes quemados y politrauma.

10. PACIENTE ONCOLÓGICO NO QUIRÚRGICO.

- Iniciar el soporte nutricional en caso de desnutrición o si el paciente no va a poder alimentarse en más de 7 días. Iniciar NE con ingesta <60% anticipada en más de 10 días.
- La NE mantiene o mejora el estado nutricional en los pacientes con pérdida de peso, y mejora la calidad de vida, si bien no debe ser empleada de manera sistemática en todos los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia.
- Los requerimientos suelen ser: pacientes ambulatorios 30-35 kcal/kg/d y pacientes encamados 20-25 kcal/kg/d. En los pacientes con bajo peso u obesos, corregir el peso real.
- Composición de la nutrición: teóricamente preferencia por lípidos pero no se ha demostrado beneficio sobre fórmulas estándar. Vitaminas, traza y oligoelementos según RDA, sin beneficio demostrado de dosis mayores. Proteínas mínimo 1 g/kg/d, en general 1,2 – 2 g/kg/d.
- En pacientes con plenitud precoz, el uso de fórmulas concentradas e hiperproteicas puede ser útil.

BENEFICIOS OBSERVADOS CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

- Beneficia a los pacientes con cáncer avanzado y pérdida de peso, y están indicados en tumores tracto digestivo superior y páncreas.
- Las ventajas observadas fueron: aumento de peso y apetito, mejoría de la calidad de vida y reducción de la morbilidad postoperatoria.
- No existe patrón definido para una combinación determinada de omega 3 y se recomiendan dosis >1,5 g/día.
- Se obtiene una mejor tolerancia administrando fórmulas bajas en grasas por períodos de al menos 8 semanas.

- En pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, el soporte nutricional está indicado en pacientes desnutridos o en los que se anticipa un período prolongado de dieta absoluta. En los casos en que se use la NP, ésta debe suspenderse en cuanto cede la toxicidad tras un injerto exitoso. El uso de glutamina en la NP puede ser beneficioso.

11. NUTRICIÓN PERIOPERATORIA.

- Los pacientes con desnutrición moderada o grave se benefician de 7-14 días de soporte nutricional preoperatorio, y debe valorarse si la cirugía puede ser retrasada.
- Se prefiere la ruta enteral si es posible.
- En los pacientes con cáncer desnutridos (o en aquellos en que se anticipa que serán incapaces de cubrir sus requerimientos nutricionales en 7-14 días) que van a ser intervenidos se recomienda NE preoperatoria al menos 5-7 días antes con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos, en cáncer de cabeza y cuello y tumores digestivos.

12. BIBLIOGRAFÍA.

- Rex O. Brown, Charlene Compher and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support in Adult Acute and Chronic Renal Failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34:366.
- Mirtalo JM, et al. International Consensus Guidelines for Nutrition Therapy in Pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; 36:284.
- Paccagnella, et al. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. Current Opinion in Oncology 2011; 23:322-330.
- Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2009.
- ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. Clinical Nutrition 2006.

VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

Botella JI, Cánovas B

1. REQUERIMIENTOS.

VITAMINAS	> 9 años	1- 9 años	Déficit
A (µg/día)	600-900 (1300 en lactancia)	300-400*	Xeroftalmia, hiperqueratosis y manchas de Bitot
D (µg/día)	5-15*	5*	Raquitismo y osteomalacia
E (mg/día)	11-15 (19 en lactancia)	6-7	Anemia hemolítica, degeneración neuronal y lesiones óseas
K (µg/día)	60-120*	30-55*	Diatesis hemorrágica
C (mg/día)	45-90 (120 en gestantes)	15-25	Escorbuto
Tiamina (mg/día)	0.9-1.2	0.5-0.6	Beri-beri, Wernicke-Korsakov
Riboflavina (mg/día)	0.9-1.3	0.5-0.6	Vascularización corneal, queilosis angular, gingivitis, glositis, seborrea nasolabial
Niacina (mg/día)	12-16	6-8	Pelagra
B6 (mg/día)	1-1.7	0.5-0.6	Neuropatía periférica, convulsiones, seborrea nasolabial, glositis, queilosis angular
Folato (µg/día)	300-400 (600 en gestantes)	150-200	Anemia megaloblásticas, alteraciones neurológicas, glositis, diarrea, estomatitis
B12 (µg/día)	1.8-2.4	0.9-1.2	Anemia megaloblástica, anorexia, diarrea, parestesias y afectación de cordones posteriores
Pantoténico (mg/día)	4-6*	2-3*	Parestesias
Biotina (µg/día)	8-12*	20-30*	Mialgias, parestesias, depresión, anorexia y psoriasis

2. VITAMINAS HIDROSOLUBLES.

VITAMINA B₁ (TIAMINA).

- **Función.** Descarboxilación de alfa-cetoácidos (piruvato, alfa- cetoglutarato) y aminoácidos ramificados. Es por tanto, fuente de energía. Además la tiamina pirofosfato actúa en la conversión de hexosas- y pentosas-fosfato.
- **Fuente.** Carnes de cerdo y ternera, legumbres, levadura, cereales integrales y frutos secos. El arroz no tiene. El té, el café, el marisco y el pescado crudo tienen tiaminasas. RDA: 0,9 a 1,2 mg/d. Embarazo y lactancia 1,4.
- **Déficit.** Causas fundamentales en países desarrollados: alcoholismo (interfiere con la abs de tiamina y la generación de tiamina pirofosfato) y enf. crónicas como el cáncer. La repleción de carbohidratos sin previa sustitución de tiamina puede precipitar un déficit agudo de tiamina.

PRESENTACIÓN DEL DÉFICIT DE TIAMINA	
Déficit leve y precoz	Anorexia, irritabilidad y clínica no específica.
Beri-beri exudativo	Déficit prolongado de al menos 3 meses que produce alt cardiovascular con cardiomegalia, taquicardia, ICC alto gasto, edema periférico y neuritis.
Beri-beri seco	Neuropatía periférica sensitivo-motora, con hiporreflexia, más acusada en MMII.
Encefalopatía de Wernicke	Alcoholismo con déficit crónico desarrollan nistagmo horizontal, oftalmoplejia, ataxia cerebelosa y disfunción mental.
S. Wernicke-Korsakoff	Se añade al anterior amnesia y confabulación.

- **Diagnóstico:** Ensayo enzimático funcional de la actividad transketolasa. Un aumento >25% al añadir tiamina-pirofosfato

es anormal. Determinación de tiamina sérica mediante HPLC (ver intervalo del laboratorio).

- **Tratamiento.** Déficit agudo: Tiamina 100 mg/d IV (muy lento) o IM (Benerva® amp. 100 mg) durante 7 días, seguido de 100 mg/d VO (Benerva® comp. 300 mg). La afectación CV mejora en 12 horas y la oftalmoplejia en 24 horas, El resto ceden más gradualmente. Algunas manifestaciones del S. Wernicke-Korsakoff pueden ser permanentes. Preparado oral de mantenimiento en alcohólicos crónicos o algunos casos de malabsorción: Hidroxil B₁-B₆-B₁₂® o Benexol®.
- **Toxicidad.** Anafilaxis en dosis muy elevadas, raramente.

VITAMINA B₂ (RIVOFLAVINA).

- **Función.** Cofactor de flavoenzimas (las que contienen FAD o FMN). Importante en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas. Participa en la cadena respiratoria y como donante de electrones.
- **Fuente.** Productos lácteos, cereales enriquecidos, carne, pescado, huevos, legumbres. Muy sensible a la degradación por luz. RDA: 0,9 a 1,3 mg/d. Embarazo y lactancia 1,4 a 1,6.
- **Déficit.** Casi siempre se debe a déficit nutricional. Produce lesiones mucocutáneas (lengua magenta, estomatitis angular, seborrea y queilosis), vascularización corneal, anemia y cambios de personalidad.
- **Diagnóstico.** Determinación en eritrocitos o concentraciones urinarias o mediante la medición de la actividad glutatión-reductasa eritrocitaria.
- **Tratamiento.** Preparados en asociación con otras vitaminas. P.e. el Becozyme C forte® tiene 15 mg de B₂ por gragea, el Rochevit® 1,8 mg por gragea.
- **Toxicidad.** No está descrita, dado que la capacidad de absorción GI es limitada (20 mg de cada dosis).

VITAMINA B₃ (NIACINA).

- **Función.** Son el ácido nicotínico y la nicotinamida, así como los compuestos relacionados. Son precursores del NAD y

NADP, importantes en procesos redox, reparación de ADN y movilización del calcio.

- **Fuente.** Lácteos, carne, huevos y muchas legumbres. Su contenido es menor en cereales, pero la harina se enriquece habitualmente con niacina. Se absorbe bien en estómago e intestino delgado. El triptófano puede convertirse a niacina con una eficiencia de 60:1 en peso. RDA: 12 a 16 mg/d. Embarazo y lactancia 17-18.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PELAGRA (LAS 3 Ds: DEMENCIA, DERMATITIS, DIARREA)	
Causas	Alcoholismo, déficit de piridoxina, déficit de riboflavina, s. carcinoide, enf de Hartnup, dietas basadas en maíz en 3 mundo.
Síntomas precoces	Anorexia, debilidad, irritabilidad, dolor abdominal y vómitos.
Enfermedad establecida	Glositis roja-brillante, rash pigmentado y descamativo en áreas fotoexpuestas, collar de Casal, vaginitis, esofagitis, diarrea (por proctitis y por malabsorción), depresión, convulsiones y demencia.

- **Diagnóstico.** Determinación de metabolitos en orina (2-piridona y 2-metil-nicotinamida).
- **Tratamiento.** Nicotinamida o ácido nicotínico 100-200 mg/d VO durante 5 días (actualmente en fórmula magistral de ácido nicotínico en comp. 100-200 mg).
- **Toxicidad.** Flushing mediado por PGs pueden aparecer con dosis diarias de 50 mg, que puede acompañarse de piel seca, prurito y cefalea. Premedicación con aspirina puede aliviar estos síntomas. Se ha descrito la toxicidad hepática severa, incluso hepatitis fulminante con dosis de 3-9 g/d. Otros como intolerancia glucosa, edema macular, quistes maculares.

VITAMINA B₆ (PIRIDOXINA).

- **Función.** Familia compuesta por piridoxina, piridoxal,

piridoxamina y piridoxal-fosfato, cofactor para más de 100 enzimas del metabolismo de los aminoácidos. También en síntesis del grupo hemo, síntesis de neurotransmisores, metabolismo del glucógeno, lípidos, esteroides, esfingoides y varias vitaminas, incluyendo la conversión del triptófano a niacina.

- **Fuente.** Presente en casi todos los grupos de alimentos, especialmente en legumbres, frutos secos, trigo y carne. RDA: 1,3 a 1,7 mg/d. Embarazo y lactancia 1,6 a 2.
- **Déficit.** Desencadenada por algunos fármacos: isoniacida, L-dopa, penicilamina, cicloserina. También el alcoholismo. Produce alteraciones epiteliales, neuropatía periférica, depresión, confusión, anemia microcítica hipocroma (por alt. en síntesis de amino-levulinato necesario para síntesis del hemo), disfunción plaquetaria, hiperhomocistinemia.
- **Diagnóstico.** Determinación en plasma de piridoxal-fosfato (<20 nmol/l).
- **Tratamiento.** En déficit la dosis es de 50 mg/d (Benadón® 300 mg en comp. y amp. Godabión-B₆® comp. 200 mg). Si está asociada a medicación la dosis es de 100-200 mg/d. No debe emplearse conjuntamente con L-dopa ya que interfiere con la acción de la misma. Algunas enf. son dependientes de piridoxina: déficit de cistationina beta sintetasa, anemia sideroblástica primaria, atrofia de gyrus con degeneración corioretiniana. En estos casos la dosis es de 100-200 mg/d.
- **Toxicidad.** No descrita por ingesta de alimentos. En caso de dosis excesivas farmacológicas puede aparecer neuropatía sensitiva severa con imposibilidad de andar.

VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA).

- **Función.** Cofactor esencial para la metionina sintetasa (metabolismo del folato y fosfolípidos) y la metilmalonil-CoA sintetasa (metabolismo de lípidos neuronales).
- **Fuente.** Carne y lácteos. Precisa del factor intrínseco gástrico para su absorción distal en ileon. RDA: 2,4 µg/d. Embarazo y lactancia 2,6 a 2,8.

- **Déficit.** Conlleva anemia megaloblástica, anorexia, diarrea, parestesias afectación de cordones posteriores. Causas: malabsorción a nivel ileal, sobrecrecimiento bacteriano, anemia perniciosa, postgastrectomía o by-pass gástrico, inhalación de óxido nitroso.
- **Diagnóstico.** Cobalamina sérica <200 pg/mL.

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE B12	
Anemia o afectación neurológica	250-1.000 µg/48 horas IM durante 1-2 semanas, luego 250 µg/semana hasta que la hemoglobina sea normal. Mantenimiento con 1.000 µg/mes indefinidamente.
Profilaxis en malabsorción o gastrectomía	250-1000 µg/mes indefinidamente.
Preparados	Cromatonbic B12 [®] amp. de 1 mg, de 100 µg y de 250 µg. Optovite B12 [®] amp. de 1 mg.

- **Toxicidad.** No descrita.

ÁCIDO FÓLICO.

- **Función.** Transferencia de carbonos en grupos metil y formil a varios compuestos orgánicos en procesos de síntesis de macromoléculas.
- **Fuente.** Frutas y vegetales. RDA: 300-400 µg/d. Embarazo y lactancia 500-600.
- **Déficit.** Anemia megaloblástica, trastornos neurológicos, diarrea, estomatitis, glositis. Causado por desnutrición, alcoholismo, ingesta escasa de frutas y verduras, malabsorción, anemia hemolítica crónica o eritropoyesis muy activa, embarazo, toxicidad por fármacos (metotrexate, inhibidores de la síntesis de ADN, fenitoína, primidona, fenobarbital).
- **Diagnóstico.** Fólico sérico <4 ng/mL.

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE FOLATO	
Profilaxis y tratamiento de anemia	5 mg/día oral 4 meses, después 5 mg/semana de mantenimiento.
Profilaxis de toxicidad por metotrexate	5 mg/semana.
Profilaxis de defectos del tubo neural	400 µg/día desde periodo preconcepcional hasta semana 12 de gestación.
Preparados	Acfol® comp de 5 mg, Zólico® comp. de 400 µg o como ácido folínico (Lederfolín comp15 mg).

- **Toxicidad.** Muy rara. Puede disminuir niveles de B₁₂.

BIOTINA.

- **Función.** Gluconeogénesis y síntesis de ácidos grasos. Transportador de CO₂ para las carboxilasas mitocondriales y citosólicas. Catabolismo de aminoácidos como la leucina.
- **Fuente.** Soja, legumbres, levadura, yema de huevo, hígado. La clara tiene avidina que fija la biotina y disminuye su absorción. RDA: 25-30 mcg/d. Embarazo y lactancia 30 a 35.
- **Déficit.** Intestino corto con NPT prolongada sin aportes de biotina. En adultos cuadro neurológico con depresión, alucinaciones, parestesias, y anorexia y náuseas, junto con rash eritemato-descamativo en cara y extremidades. En lactantes produce hipotonía, letargia y apatía, junto con alopecia y rash característico alrededor de las orejas.
- **Diagnóstico.** Niveles urinarios disminuidos.
- **Tratamiento.** Dosis farmacológicas hasta de 10 mg/d. Preparados: Medebiotin-Fuerte® comp. 5 mg o amp. 5 mg/1 mL, Medebiotin® amp. 1 mg/1mL.
- **Toxicidad.** No descrita.

ÁCIDO PANTOTÉNICO.

- **Función.** Componente del CoA y de la fosfopantetina, ambos implicados en el metabolismo de ácidos grasos y

síntesis de colesterol, hormonas esteroideas e isoprenoides. También implicado en acetilación de proteínas.

- **Fuente.** Muy ubicua en alimentos: huevos, vísceras, vegetales. RDA: 5 mg/d. Embarazo y lactancia 6-7.
- **Déficit.** Sólo demostrado experimentalmente con dietas carenciales en ésta vitamina. Síntomas inespecíficos GI, depresión, calambres musculares, parestesias, ataxia, hipoglucemia. También síndrome del pie ardiente en prisioneros de guerra.
- **Diagnóstico.** Concentraciones disminuidas en orina.
- **Tratamiento.** Suplementación con multivitamínicos.
- **Toxicidad.** No descrita.

VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO).

- **Función.** Actividad antioxidante, promueve absorción de hierro, síntesis de carnitina, conversión dopamina a noradrenalina, cross-link de tejido conjuntivo.
- **Fuente.** Frutas, verduras de hoja verde, tomates y patatas. Ingesta de 5 raciones de frutas y verduras al día asegura cantidad superior a las RDA. Tabaquismo, diálisis y estrés aumentan sus requerimientos. RDA: 75-90 mg/d. Embarazo y lactancia 80 a 120.
- **Déficit.** *Escorbuto.* Ocurre en pobres, ancianos y alcohólicos con consumo inferior a 10 mg/d de ácido ascórbico o dehidroascórbico. Sangrado cutáneo (petequias, equimosis, hemorragias perifoliculares), sangrado encías, hemartros, hemoperitoneo, hemopericardio y hemorragia suprarrenal en casos graves. En niños puede ocasionar alteración del crecimiento óseo.
- **Diagnóstico.** Determinación plasmática de sus concentraciones (normal de 0,4 – 1,6 µg/dL) o los niveles leucocitarios.
- **Tratamiento.** Escorbuto: 200 mg/d mejoran los síntomas en unos días. También beneficio en s. Chediak-Higashi y en la osteogénesis imperfecta. Preparados: Cebión®, Redoxón®, Citrovit® en sobres 0,5 y 1 g. Vitamina C Roche, amp. 1 g/5 mL entre otros preparados.

TOXICIDAD POR VITAMINA C	
Si >2 g en monodosis	Dolor abdominal, diarrea y náuseas.
Si >3 g en monodosis	Aumentan ALT, LDH y ácido úrico.
Dosis crónicas 1-2 g/d	Nefrolitiasis al metabolizarse el ascorbato en oxalato. Hemólisis en pacientes con déficit de G6PDH.

3. VITAMINAS LIPOSOLUBLES.

VITAMINA A (RETINOL).

- **Función.** Retinol, también los metabolitos oxidados como el retinaldehído y el ácido retinoico son activos. El término retinoide hace referencia a moléculas sintéticas relacionadas con el retinol. De los carotenoides (más de 600 compuestos, de los que 50 pueden metabolizarse en vitamina A) el más importante es el β -caroteno (12 mg equivalen a 1 mg de retinol). *Retinaldehído* (11-cis): fundamental para la visión normal. *Acido retinoico*: necesario para morfogénesis, crecimiento y diferenciación celular. Receptores: RXR, RAR. *Otras acciones*: metabolismo hierro, inmunidad humoral y celular.
- **Fuente.** Pescados e hígado. Carotenoides en verduras y frutas. RDA: 700-900 $\mu\text{g}/\text{d}$. Embarazo y lactancia 750 a 1300.
- **Déficit.** Lactantes dado que las leches aportan poca. Tercer mundo en más de 250.000 niños/año. Responsable de ceguera y un 50% de exceso de muerte en ellos. En países desarrollados asociada a malabsorción de grasa, déficit de zinc, alcoholismo y fármacos como colestiramina o neomicina. *Clínica*: Lesiones hiperqueratósicas piel, hemeralopia, xeroftalmia (manchas de Bitôt en la esclerótica), úlceras corneales, ceguera (por cicatrices corneales permanentes).
- **Diagnóstico.** Determinación de retinol sérico (normal de 30-65 $\mu\text{g}/\text{dL}$), o biopsia hepática para medir reservas. También mediante pruebas de adaptación a la oscuridad, o

impresión citológica en conjuntiva (disminución de células productoras de moco).

- **Tratamiento.** Si afectación ocular dosis de 30 mg IM o 60 mg VO 3 días (100.000 UI), luego mitad de dosis 2 semanas (50.000 UI), luego mitad 2 meses (25.000 UI). Malabsorción dosis iniciales de 15 mg/d (50.000 UI) durante 1 mes seguida de dosis necesaria monitorizando retinol sérico. Preparados: Auxina A masiva® caps. 50.000 UI (1 mg = 3.330 UI), Biominol A-hidrosol® amp. bebibles 50.000 UI, Dif Vitamin A Masivo® brag. 50.000 UI. Aquasol A parenteral® (medicación extranjera), amp. de 2 mL (50.000 UI por mL, total 100.000 UI en la amp.)

TOXICIDAD POR VITAMINA A	
Intoxicación aguda	Hipertensión intracraneal con dosis aguda mayor de 150 mg en adultos y 100 mg niños, que puede llegar a causar la muerte.
Intoxicación crónica	Con dosis de 15 mg/d en varios meses produce pseudotumor cerebri, piel seca, queilosis, glositis, náuseas y vómitos, alopecia, dolores óseos, osteoporosis, hipercalcemia, hiperlipemia, adenopatías, amenorrea, hipertensión portal por fibrosis hepática.
En embarazo	Abortos, malformaciones craneofaciales y valvulares (no superar los 3 mg/d en embarazadas). Necesaria la anticoncepción durante 1 año posterior al uso de cis-retinoico.
Carotenemia	Por ingesta superior a 30 mg/d de beta-caroteno (los hipotiroideos más susceptibles) que desaparece en 30-60 días al suspenderlo.

VITAMINA D (CALCIFEROL).

- **Función.** Homeostasis del calcio y fósforo (*ver capítulos de hiper e hipocalcemia*).
- **Fuente.** Suplementada en distintos alimentos. Síntesis endógena por acción de la luz ultravioleta. RDA: 5-15 µg/d (0,025 µg = 1 UI).
- **Déficit.** Nutricional en países subdesarrollados y ancianos; escasa exposición solar y en obesidad, y puede afectar a más del 40% de la población general en países desarrollados. También en ERC, síndromes malabsortivos y consumo de antiepilépticos, cimetidina e isoniazida. Produce raquitismo, osteomalacia y osteoporosis.
- **Diagnóstico.** Calcio en plasma normal, posible hipofosfatemia por hiperPTH 2° excepto en la ERC. PTH elevada con cifras de 25-OH-Vit D disminuidas (<20 µg/dL déficit, <30 µg/dL insuficiencia). En ocasiones se precisa determinar niveles de 1,25-OH₂-Vit D para el diagnóstico (como en la ERC).
- **Tratamiento.** Dosis de inicio: 1.200-4.000 UI/día de Vit D3 en forma de calcifediol por vía oral (Hidroferol gotas®, 1 gota: 240 UI, 4 µg, o Hidroferol® solución 0,266 amp. con 16.000 UI o Hidroferol® choque 180.000 UI) con una adecuada ingesta de calcio (1.000-2.000 mg/día), durante 6 meses o hasta que la PTH sea normal. Mantenimiento con 800 UI/día o lo necesario para niveles >20-30 µg/dL. En casos de malabsorción las dosis necesarias pueden ser superiores a las descritas, o ser precisa la administración parenteral (Vitamina D3 BON®, medicación extranjera, amp de 200.000 UI).
- **Toxicidad.** Hipercalcemia (*ver capítulo correspondiente*).

VITAMINA K (FILOQUINONA, MENAQUINONA).

- **Función.** Necesaria para la unión del calcio a proteínas carboxiladas como la protrombina, otros factores de la coagulación y de la matriz ósea.
- **Fuente.** Filoquinona en vegetales hoja verde, mantequillas y margarinas, leche, café, hígado, ternera, peras y aceites vegetales, sobre todo el de oliva y soja. Menaquinona sintetizada por bacterias intestinales. RDA: 60-120 µg/d en adultos, la mitad en niños.

- **Déficit.** En nuestro medio poco frecuente: niños con lactancia materna, síndromes malabsortivos, NP prolongada o ingesta de fármacos (cumarínicos). En adultos en intestino corto o tras antibioterapia de amplio espectro por disminución de bacterias intestinales. Produce diátesis hemorrágica. Los cumarínicos impiden la transformación a hidroquinona, la forma activa de la vitamina K.
- **Diagnóstico.** Aumento del tiempo de protrombina o vitamina K baja en suero determinada por HPLC.
- **Tratamiento.** Hemorragias del neonato: 1 mg IM en dosis única en la 1ª hora de vida (0,5 mg en prematuros). Déficit carencial: 1-2 mg/día hasta corregir tiempo de protrombina. Malabsorción: 20-25 mg/día v. parenteral hasta corregir TP. Preparados: Fitomenadiona (se convierte en menaquinona en hígado): Konakion® amp. de 10 mg parenterales que pueden ser bebibles. Konakion® pediátrico amp. de 2 mg.
- **Toxicidad.** No descrita en las formas que se ingieren con la dieta. Pueden alterar las acciones de los anticoagulantes a altas dosis. La menadiona por vía parenteral puede producir anemia hemolítica en lactantes.

VITAMINA E (TOCOFEROL).

- **Función.** Antioxidante y atrapa radicales libres. Protege LDL y grasas poliinsaturadas de la oxidación. Inhibe la síntesis de PGs, proteína quinasa C y fosfolipasa A. Precisa de otros antioxidantes como la Vit C, glutatión y otras enzimas para mantenerse reducida.
- **Fuente.** Ampliamente distribuida en los alimentos. Principalmente en aceites vegetales, grano del cereal, frutos secos y carne. Menor cantidad en frutas y verduras. RDA: 15 mg/d. Embarazo y lactancia 15 a 19.
- **Déficit.** No existe el déficit dietético de vitamina E. Sólo ocurre en malabsorción grave y prolongada (intestino corto, celíaca, fibrosis quística, colestasis prolongada, abetalipoproteinemia). También existe una forma familiar que es rara, por un defecto de la proteína transportadora de tocoferol. **Clínica:** degeneración axonal con síntomas

espinocerebelosos y de columna posterior. Neuropatía periférica, oftalmoplejia, miopatía y retinopatía pigmentaria.

- **Diagnóstico.** Niveles sangre de alfa-tocoferol $<5 \mu\text{g/mL}$ o $<0,8 \text{ mg}$ por cada g de lípidos totales.
- **Tratamiento.** El déficit sintomático se trata con 800-1200 mg/d VO. En niños con 400 mg/d VO o 2 mg/kg/d IM. En abetalipoproteinemia pueden precisarse 5000-7000 mg/d. En dosis altas es eficaz en fibroplasia retrolental, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular del prematuro. Auxina E[®] caps. 50, 200 y 400 mg. Ephynal[®] grag. 100 y amp. 100 mg/2 mL. Asociada a vit A en Auxina A+E[®] caps. normal 10 mg (y 5.000 UI retinol) o forte 100 mg (y 50.000 UI retinol).
- **Toxicidad.** Dosis $>800 \text{ mg/d}$ reducen agregación plaquetaria y el metabolismo de la vitamina K. También puede aumentar el riesgo cardiovascular. Dosis $>1 \text{ g/d}$ producen náuseas y diarrea.

4. PRINCIPALES OLIGOELEMENTOS.

ZINC.

- Componente de muchas metaloenzimas implicadas en síntesis de proteínas, ADN y ARN, y forma parte de la estructura de ribosomas y membranas.
- Se ingiere con carnes, marisco, frutos secos y legumbres.
- Su déficit causa hipogonadismo, enanismo, hipopigmentación del pelo en casos graves. La acrodermatitis enteropática es una enfermedad AR con alteración en la absorción de zinc que conlleva diarrea, alopecia, debilidad, depresión, rash cutáneo, alteración de la inmunidad, hipogeusia. Esta clínica puede darse en otras causas de déficit severo (malabsorción, fistulas, etc.). Puede ocurrir de forma leve en embarazo, anticonceptivos, hipoalbuminemia.
- Diagnóstico zinc sérico $<70 \mu\text{g/dL}$.
- Tratamiento: 30-60 mg de Zn elemento dos veces al día. Sulfato de Zinc NM[®], cápsulas de 15 mg de zinc elemento, Zinc NM[®] con doble de dosis que el anterior, o fórmula magistral.

- Toxicidad: dosis superiores a 40 mg/d alteran el metabolismo del cobre, gastritis, fiebre, vómitos.

COBRE.

- Componente integral de muchas enzimas implicadas en metabolismo del hierro, síntesis de melanina, SNC, síntesis de elastina y colágeno.
- Se ingiere en carnes, marisco, hígado, frutos secos, legumbres.
- Su déficit causa anemia, retraso crecimiento, falta de queratinización y pigmentación del pelo, hipotermia, osteopenia, deterioro mental. Causas: malabsorción, síndrome nefrótico, dosis altas de zinc que impiden absorción de cobre.
- Diagnóstico cobre sérico $<65 \mu\text{g/dL}$ y ceruloplasmina $<18 \text{ mg/dL}$ (cada mg de ceruloplasmina transporta $3,13 \mu\text{g}$ de cobre, y supone el 90% del cobre circulante).
- Tratamiento: sulfato de cobre (preparado magistral 2-10 mg/d), o Cobre NM en caps. que aportan 2 mg de cobre elemento.
- Toxicidad: más de 10 mg/d puede producir toxicidad hepática, insuficiencia renal, anemia hemolítica y coma.

SELENIO.

- Componente de enzimas como la glutation-peroxidasa o las desyodasas. Ingesta con carne, marismo, cereales.
- Su déficit severo causa cardiomiopatía (enf. de Keshan), insuficiencia cardíaca, degeneración de músculo estriado. Asociado al déficit de yodo puede agravar el cretinismo.
- Tratamiento: suplementos de $200 \mu\text{g}$ de selenio al día. Selenio NM caps. $50 \mu\text{g}$ de selenio.
- Toxicidad: $>400 \mu\text{g/d}$: alopecia, vómitos, alt. ungueales, labilidad emocional, neuropatía periférica, dermatitis, aliento con olor a ajos.

5. BIBLIOGRAFÍA.

- Holick MF, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2011; 96:1911-30.

- Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 548-62.
- Stephensen CB Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr* 2001; 21:167-92.
- Switzer BR, Atwood JR, Stark AH, Hatch JW, Travis R, Ullrich F, Lyden ER, Wu X, Chiu Y & Smith JL Plasma carotenoid and vitamins a and e concentrations in older African American women after wheat bran supplementation: effects of age, body mass and smoking history. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:217-26.
- George Ball. *Vitamins.* Nov 2004. Ed. Blackwell Publishing.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678S-88S.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NovoRapid 100 U/ml solución inyectable en vial. NovoRapid FlexPen 100 U/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** NovoRapid en vial: 1 ml de solución contiene 100 U de insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 vial contiene 10 ml equivalentes a 1.000 U. NovoRapid FlexPen: 1 ml de solución contiene 100 U de insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 U. *La insulina aspart se produce en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Excipiente con efecto conocido: 100 U de NovoRapid contienen aproximadamente 30 mcmol de sodio, es decir, NovoRapid contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis y por lo tanto se considera esencialmente exento de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable. Solución inyectable en pluma precargada. FlexPen. La solución es transparente, incolora y acuosa. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años en adelante. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: La potencia de los análogos de insulina, como la insulina aspart, se expresa en unidades (U), mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales (UI). La dosis de NovoRapid es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente, debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. Además NovoRapid puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión o administrarse por vía intravenosa por profesionales sanitarios. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y en niños suele estar entre 0,5 y 1,0 U/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50–70% de este requerimiento puede ser cubierto con NovoRapid y el restante con una insulina de acción intermedia o prolongada. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. Poblaciones especiales: *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* NovoRapid se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal y hepática:* La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Población pediátrica: Es preferible administrar NovoRapid en vez de insulina humana soluble en adolescentes y niños de 2 años en adelante, en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso (ver sección 5.1 y 5.2). Por ejemplo en el momento de inyectarse en relación con las comidas. No se han realizado ensayos clínicos con NovoRapid en niños menores de 2 años. Sólo debe utilizarse NovoRapid en esta población bajo una cuidadosa supervisión médica. Cambio desde otras insulinas: Cuando se cambie desde otras insulinas, puede que sea necesario un ajuste de la dosis de NovoRapid y la dosis de insulina basal. NovoRapid tiene un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Cuando se inyecta por vía

subcutánea en la pared abdominal, la acción se inicia a los 10–20 minutos de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio (ver sección 4.4). **Forma de administración:** NovoRapid es un análogo de insulina de acción rápida. NovoRapid se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección. En comparación con la insulina humana soluble el inicio de acción más rápido de NovoRapid se mantiene independientemente del lugar de la inyección. Tal como ocurre con todas las insulinas, la duración de acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física. Dado que el inicio de acción es más rápido, NovoRapid, generalmente, debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, Novo Rapid puede ser administrado poco después de una comida. **Administración con una jeringa:** Los viales de NovoRapid se utilizan con jeringas de insulina con la correspondiente escala de unidades. **Administración con FlexPen:** NovoRapid FlexPen es una pluma precargada diseñada para ser utilizada con las agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Con FlexPen es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. NovoRapid vial viene acompañado de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir. NovoRapid FlexPen sigue un código de colores y viene acompañado de un prospecto que detalla las instrucciones. **Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI):** NovoRapid puede utilizarse para la PSCI en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben rotar. Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid no debe mezclarse con otras insulinas. Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba (ver sección 6.6). El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión. Los pacientes que se administran NovoRapid por PSCI deben tener siempre a mano un sistema de administración de insulina alternativo para poder usarlo si la bomba falla. **Administración por vía intravenosa:** Si es necesario, NovoRapid se puede administrar por vía intravenosa, lo que debe ser realizado por un profesional sanitario. Para administración por vía intravenosa, los sistemas de perfusión con NovoRapid 100 U/ml son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 U/ml a 1,0 U/ml de insulina aspart en fluidos de perfusión 0,9% cloruro sódico, 5% dextrosa o 10% dextrosa, inclusive 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno. Aunque NovoRapid sea estable en el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida al material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** El paciente debe

consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas. **Hiper glucemia:** La posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiper glucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiper glucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal. **Hipo glucemia:** La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipogluccemia. Puede producirse una hipogluccemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. En caso de hipogluccemia o sospecha de hipogluccemia no debe inyectarse NovoRapid. Debe considerarse un ajuste de dosis una vez se haya estabilizado la glucosa en sangre del paciente (ver secciones 4.8 y 4.9). Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipogluccemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipogluccemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble. Como NovoRapid debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Cuando los pacientes cambian a un tipo diferente de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipogluccemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina. **Cambio desde otras insulinas:** El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoRapid pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. **Reacciones en el lugar de inyección:** Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones normalmente

desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid.

Combinación de NovoRapid y pioglitazona: Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y NovoRapid. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: **Embarazo:** NovoRapid (insulina aspart) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados (322 y 27 embarazadas expuestas) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana (ver sección 5.1). Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia: No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid en mujeres en periodo de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid. **Fertilidad:** Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana en relación a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ejemplo conducir o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas: a. **Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones

adversas observadas en pacientes que utilizan NovoRapid se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico, ver sección c más abajo. Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en la zona de inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de efectos adversos. Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuente – Urticaria, exantema, erupciones. Muy rara – Reacciones anafilácticas*.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuente – Hipoglucemia*.

Trastornos del sistema nervioso: Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa).

Trastornos oculares: Poco frecuente – Trastornos de la refracción. Poco frecuente – Retinopatía diabética.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuente – Lipodistrofia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuente – Reacciones en la zona de inyección. Poco frecuente – Edema. (*ver sección c)

c. Descripción de los efectos adversos señalados.

Reacciones anafilácticas: La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen exantema cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitations e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia: El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations. En ensayos clínicos, la frecuencia de hipoglucemias varió según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos, no hubo diferencias en la frecuencia general de hipoglucemias si consideramos pacientes tratados con insulina aspart comparado con los tratados con insulina humana.

Lipodistrofia: Puede aparecer lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección

dentro de un área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones. d. Población pediátrica. En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. e. Otras poblaciones especiales. En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **4.9 Sobredosis:** No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente: • Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar. • Los episodios hipoglucémicos graves, con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrar hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos

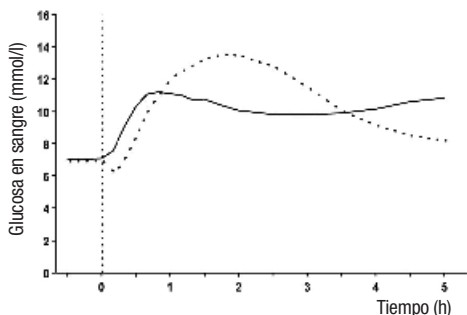


Fig. 1. Concentraciones de glucosa en sangre después de una dosis preprandial única de NovoRapid inyectada inmediatamente antes de una comida (curva continua) o insulina humana soluble administrada 30 minutos antes de una comida (curva punteada) en pacientes con diabetes tipo 1.

de acción rápida para inyección. Código ATC: A10AB05. Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: El efecto hipoglucemiante de la insulina aspart se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. NovoRapid produce un inicio de la acción más rápido que la

insulina humana soluble, así como una concentración de glucosa más baja, en evaluaciones realizadas durante las primeras 4 horas después de una comida. La duración de acción de NovoRapid es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea. Cuando NovoRapid se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 o 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

Eficacia clínica. Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado una glucemia postprandial más baja con NovoRapid en comparación con la insulina humana soluble (Fig. 1). En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1070 y 884 pacientes respectivamente, NovoRapid redujo la hemoglobina glicosilada en 0,12 [95% I.C. 0,03; 0,22] puntos porcentuales y en 0,15 [95% I.C. 0,05; 0,26] puntos porcentuales en comparación con la insulina humana; una diferencia de importancia clínica dudosa. Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado un menor riesgo de hipoglucemia nocturna con insulina aspart en comparación con insulina humana soluble. El riesgo de hipoglucemia durante el día no aumentó significativamente.

Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): Se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado PK/PD, comparando insulina aspart con insulina humana soluble, en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 (19 pacientes con edades comprendidas entre 65 y 83 años, edad media 70 años). Las relativas diferencias en las propiedades farmacodinámicas (GIR_{max} , AUC_{GIR} 0-120 min) entre insulina aspart e insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en sujetos diabéticos jóvenes.

Población pediátrica. Se realizó un ensayo clínico en niños pequeños (20 pacientes de 2 a menos de 6 años, estudiados durante 12 semanas; entre estos, cuatro fueron menores de 4 años de edad), en el que se comparó la insulina humana soluble preprandial, con la insulina aspart postprandial y se realizó un ensayo de dosis única PK/PD en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años). El perfil farmacodinámico de la insulina aspart en niños fue similar al observado en adultos.

Embarazo. Un ensayo clínico que comparaba la seguridad y eficacia de insulina aspart frente a insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazadas expuestas (con insulina aspart: 157 y con insulina humana: 165)), no mostró ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos. Además, se incluyeron los datos procedentes de un ensayo clínico realizado con 27 mujeres con diabetes gestacional que fueron randomizadas para recibir tratamiento con insulina aspart o insulina humana (insulina aspart: 14 e insulina humana: 13) y que mostraron unos perfiles de seguridad similares entre los tratamientos. Insulina aspart es equipotente a la insulina humana soluble en base molar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas: Absorción, distribución y eliminación. En NovoRapid la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, reduce la tendencia a formar hexámeros tal como se observa en la insulina humana soluble. Por lo tanto, NovoRapid se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que la insulina humana soluble. En promedio, el tiempo que se necesita hasta alcanzar la concentración máxima es la mitad del de la insulina humana soluble. En pacientes con diabetes tipo 1 se alcanzó la concentración plasmática máxima de 492 ± 256 pmol/l a los 40 (rango intercuartil: 30–40) minutos de realizarse una inyección

subcutánea de 0,15 U/kg de peso corporal. El retorno a los niveles basales de insulina se observó de 4 a 6 horas después de la inyección. La velocidad de absorción fue algo más lenta en los pacientes con diabetes tipo 2, produciendo un C_{\max} más bajo (352 ± 240 pmol/l) y un t_{\max} más tardío (60 (rango intercuartil: 50–90) minutos). La variación intraindividual en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid que para la insulina humana soluble, mientras que la variación intraindividual en C_{\max} para NovoRapid es superior. **Poblaciones especiales.** *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* Las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina aspart y la insulina humana soluble en pacientes de edad avanzada (65–83 años, edad media 70 años) con diabetes tipo 2 fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en pacientes diabéticos jóvenes. Se ha observado una disminución en la tasa de absorción en pacientes de edad avanzada, dando lugar a un t_{\max} (82 (rango del intercuartil: 60–120) minutos), mientras que la C_{\max} fue similar a la observada en pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 y ligeramente inferior que en pacientes con diabetes tipo 1. *Insuficiencia hepática:* Se ha realizado un ensayo farmacocinético de dosis única con insulina aspart en 24 sujetos con una función hepática que iba desde normal a insuficiencia grave. En sujetos con insuficiencia hepática, la tasa de absorción estaba disminuida y era más variable, dando lugar a un retraso en la t_{\max} desde aproximadamente 50 minutos en pacientes con función hepática normal hasta aproximadamente 85 minutos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. AUC, C_{\max} y CL/F fueron similares en pacientes con una función hepática reducida al comparar con sujetos con una función hepática normal. *Insuficiencia renal:* Se ha realizado un ensayo farmacocinético de dosis única con insulina aspart en 18 sujetos con la función renal que iba desde normal a insuficiencia grave. No se ha encontrado un efecto aparente de los valores de aclaramiento de creatinina sobre el área bajo la curva (AUC), C_{\max} , CL/F y t_{\max} de la insulina aspart. Los datos fueron limitados en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. No se han estudiado pacientes con fallo en la función renal que necesitan tratamiento con diálisis. **Población pediátrica.** Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid se han estudiado en niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años) con diabetes tipo 1. La insulina aspart se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con un valor de t_{\max} similar al de los adultos. Sin embargo, el valor de C_{\max} fue diferente entre los grupos de edad, lo cual subraya la importancia de una titulación individual de NovoRapid. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y desarrollo. En ensayos *in vitro*, que incluían el enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF 1 así como los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina aspart mostró más o menos el mismo comportamiento que la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Cloruro de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Ácido clorhídrico (para ajuste del pH). Hidróxido sódico (para ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:**

Las sustancias añadidas a NovoRapid pueden provocar la degradación de la insulina aspart, por ejemplo si el medicamento contiene tioles o sulfitos. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos, excepto con insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) o los fluidos de perfusión descritos en la sección 4.2. **6.3 Período de validez:** Antes de abrir: 30 meses. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: el producto debe conservarse durante un máximo de 4 semanas. Conservar por debajo de 30°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Antes de abrir: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz. Conservar la pluma FlexPen con el capuchón puesto para protegerla de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** NovoRapid vial. 10 ml de solución en un vial (vidrio tipo 1) cerrado con un disco (goma bromobutilo/ poliisopropeno) y un capuchón de plástico de seguridad. Envases de 1 o 5 viales de 10 ml o un multipack con 5 envases de 1 vial x 10 ml. NovoRapid FlexPen. 3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón (bromobutilo/polioisopreno) en una pluma precargada, multidosis y desechable hecha de polipropileno. Envases con 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Las agujas y jeringas no se deben compartir. Las agujas y NovoRapid FlexPen no se deben compartir. El cartucho no debe rellenarse. No utilice este medicamento si advierte que la solución no es transparente, incolora y acuosa. Si NovoRapid se ha congelado, no debe utilizarse. NovoRapid se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección 4.2. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas. En caso de emergencia en pacientes en tratamiento con NovoRapid (hospitalización o mal funcionamiento de la pluma), se puede extraer NovoRapid del cartucho con una jeringa de insulina 100 U. Se debe advertir al paciente que deseche la aguja después de cada inyección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK 2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/99/119/001. EU/1/99/119/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 7 de Septiembre 1999. Fecha de la última renovación: 30 de Abril de 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 01/2013. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** NovoRapid FlexPen 100 U/ml solución inyectable en pluma precargada. Envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA 46,97€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. NovoRapid 100U/ml, solución inyectable en vial. 1 vial de 10 ml que contiene 1000U. PVP IVA: 28,1€. Información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. **Levemir 100 U/ml**, solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 U. * La insulina detemir se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable en pluma precargada, **FlexPen**. Solución inyectable en pluma precargada, **InnoLet**. Solución transparente, incolora y neutra. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años en adelante. **4.2 Posología y forma de administración:** **Posología.** La potencia de los análogos de insulina, como la insulina detemir, se expresa en unidades (U), mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales (UI). 1 unidad (U) de insulina detemir corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana. Levemir se puede utilizar solo como insulina basal o en combinación con bolos de insulina. También se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales o como tratamiento añadido al tratamiento con liraglutida. En combinación con antidiabéticos orales y como tratamiento añadido a liraglutida se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U o de 0,1-0,2 U/kg. La dosis de Levemir se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente. A continuación se presenta la recomendación posológica para pacientes diabéticos adultos, basada en resultados de ensayos:

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dL)	+ U 4
7,1- 8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1- 7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U

Si hay una medición SMPG:

3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

Cuando se utiliza Levemir como parte del régimen de insulina bolo-basal, Levemir se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir se debe ajustar de forma individual. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** Levemir se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Levemir en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia renal y hepática:** La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. Tal como

ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Levemir en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de Levemir se ha demostrado en adolescentes y niños de 2 años en adelante, en ensayos de 12 meses de duración (ver sección 5.1). Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Levemir en niños y adolescentes. Levemir no se ha estudiado en niños menores de 2 años. **Cambio desde otras insulinas.** Cuando se cambie desde otras insulinas de acción intermedia o prolongada puede que sea necesario un ajuste de la dosis y hora de administración (ver sección 4.4). Como ocurre con todas las insulinas, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio (ver sección 4.4). Puede resultar necesario ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis y/o hora de administración de antidiabéticos orales o insulinas de acción corta/rápida). **Forma de administración.** Levemir es un análogo de insulina de acción prolongada utilizado como una insulina basal. Levemir sólo se administra por vía subcutánea. Levemir no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. También debe evitarse la administración intramuscular. Levemir no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina. Levemir se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de la actividad física. Se puede administrar la inyección a cualquier hora del día pero todos los días a la misma hora. Para los pacientes que requieren dosificación dos veces al día para optimizar el control glucémico, la dosis de la tarde puede administrarse por la tarde o al acostarse. Levemir FlexPen es una pluma precargada diseñada para ser utilizada con las agujas desechables NovoFine o NovoTwist de una longitud de hasta 8 mm. Con FlexPen se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades, en incrementos de 1 unidad. Se debe indicar a los pacientes que no utilicen agujas falsificadas. Levemir FlexPen sigue un código de colores y se acompaña de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir. Levemir InnoLet es una pluma precargada diseñada para ser utilizada con las agujas desechables NovoFine o NovoTwist de una longitud de hasta 8 mm. Con InnoLet se pueden seleccionar dosis de 1 a 50 unidades, en incrementos de 1 unidad. Se debe indicar a los pacientes que no utilicen agujas falsificadas. Levemir InnoLet se acompaña de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas. **Hiperoglucemia.** La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperoglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperoglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida,

sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal. **Hipoglucemia.** La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.8 y 4.9). Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquéllos experimentados con su anterior insulina. **Cambio desde otras insulinas.** El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por Levemir pueden necesitar un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. **Reacciones en el lugar de inyección.** Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de Levemir. **Hipoalbuminemia.** Los datos existentes sobre pacientes con hipoalbuminemia grave son limitados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente a estos pacientes. **Combinación de Levemir y pioglitazona.** Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Levemir. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Las siguientes sustancias

pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: Se puede considerar el tratamiento con Levemir durante el embarazo, pero se debe evaluar el beneficio potencial frente a la posibilidad de que aumente el riesgo de un resultado adverso en el embarazo. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. En un ensayo clínico controlado abierto y aleatorizado, se trató con un régimen bolo/basal a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n=310), con Levemir (n= 152) o insulina NPH (n=158) como insulina basal, en ambos casos en combinación con NovoRapid. El objetivo principal de este ensayo era el evaluar el efecto de Levemir en la regulación de la glucosa en sangre en mujeres embarazadas con diabetes (ver sección 5.1). La tasa total de acontecimientos adversos maternos fue similar en los grupos tratados con Levemir e insulina NPH, sin embargo, se observó una frecuencia numéricamente superior de acontecimientos adversos graves en las madres (61 (40%) vs. 49 (31%)) y en los recién nacidos (36 (24%) vs. 32 (20%)) con Levemir comparado con la insulina NPH. El número de niños nacidos vivos de mujeres que quedaron embarazadas después de la aleatorización fue de 50 (83%) con Levemir y de 55 (89%) con NPH. La frecuencia de malformaciones congénitas fue de 4 (5%) con Levemir y 11 (7%) con NPH, siendo 3 (4%) malformaciones graves con Levemir y 3 (2%) con NPH. Los 250 resultados adicionales obtenidos de los datos de poscomercialización de mujeres embarazadas expuestas a Levemir, indican que la insulina detemir no produce efectos adversos en el embarazo ni malformaciones ni toxicidad del feto/neonato. Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Lactancia: Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante ya que la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar un ajuste en la dosis de insulina y en la dieta. Fertilidad: Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales relativos a la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas:** a. Resumen del

perfil de seguridad. Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan Levemir se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12% de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento, ver sección c más abajo. De las investigaciones clínicas se sabe que la hipoglucemia grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir. Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con Levemir que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en el lugar de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir que suelen desaparecer al continuar el tratamiento normalmente en unos pocos días o en pocas semanas. Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción y edema; estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de efectos adversos. Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, exantema y erupciones*
Muy rara	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	
Rara	Neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Trastornos de la refracción Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente	Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente	Reacciones en la zona de inyección
Poco frecuente	Edema

* ver sección c.

c. Descripción de los efectos adversos señalados. *Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, exantema, erupciones:* Las reacciones alérgicas, las reacciones potencialmente alérgicas, la urticaria, el exantema y las erupciones son poco frecuentes cuando Levemir se usa en régimen bolo-basal. Sin embargo tres ensayos clínicos han demostrado que, cuando se usa en combinación con antidiabéticos orales, se puede definir como frecuente (se ha observado un 2,2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas). *Reacciones anafilácticas:* La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen exantema cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales. *Hipoglucemia:* El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. *Lipodistrofia:* Puede aparecer lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipatrofia) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones. d. Población pediátrica. En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. e. Otras poblaciones especiales. En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **4.9 Sobredosis:** No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis superior a sus requerimientos: • Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos azucarados. • Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE05. Mecanismo de acción. Levemir es un análogo de insulina soluble de acción prolongada con una duración de su efecto prolongada que se utiliza como insulina basal. El efecto

hipoglucemiante de Levemir se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. El perfil de acción de Levemir es menos variable y con ello más predecible, de forma estadísticamente significativa, que el de la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn), como se puede ver a partir de los Coeficientes de Variación (CV) intraindividuales del efecto farmacodinámico total y máximo en la Tabla 1.

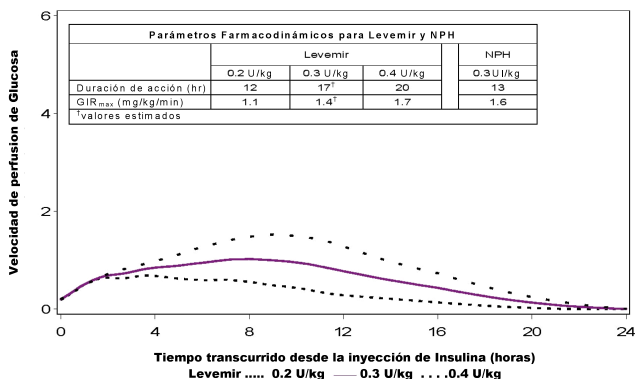
Tabla 1. Variabilidad intraindividual del perfil de acción de Levemir e insulina NPH.

Punto final farmacodinámico	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

* Área bajo la curva **Valor $p < 0,001$ de la Velocidad de Infusión de Glucosa para todas las comparaciones con insulina detemir.

La acción prolongada de Levemir está mediada por la fuerte autoasociación de las moléculas de la insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a la albúmina por medio de la cadena lateral del ácido graso. La insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la insulina NPH. Esta combinación de mecanismos de prolongación proporciona a la insulina detemir una absorción y un perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH. La duración máxima de la acción es 24 horas, según la dosis, lo cual permite la administración de una o dos dosis diarias. Si Levemir se administra

Figura 1: Perfiles de actividad de Levemir en pacientes con diabetes tipo 1.



dos veces diarias, la estabilización se produce después de la administración de 2-3 dosis. En el rango de dosificación de 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir ejerce más de un 50% de su efecto máximo entre 3 y 4 horas después de la administración y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración. Después de la administración subcutánea se observa una proporcionalidad de la dosis

en la respuesta farmacodinámica (efecto máximo, duración de la acción, efecto total). Se ha demostrado una menor variabilidad diaria en los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) durante el tratamiento con Levemir en comparación con el tratamiento con insulina NPH, en ensayos clínicos a largo plazo. Los ensayos en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con antidiabéticos orales demostraron que el control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir es comparable al obtenido con insulina NPH y al obtenido con insulina glargina y está asociado con un menor aumento de peso. Ver Tabla 2. En el ensayo de Levemir frente a insulina glargina, Levemir se administró una o dos veces al día, mientras que la insulina glargina se administró una vez al día y se vio que el 55% de los pacientes tratados con Levemir completaron las 52 semanas de tratamiento con el régimen de administración dos veces al día.

Tabla 2. Cambio en el peso corporal después del tratamiento con insulina.

Duración del ensayo	Levemir 1 vez al día	Levemir 2 veces al día	Insulina NPH	Insulina glargina
20 semanas	+ 0,7 kg		+ 1,6 kg	
26 semanas		+ 1,2 kg	+ 2,8 kg	
52 semanas	+ 2,3 kg	+ 3,7 kg		+ 4,0 kg

En ensayos clínicos en los que se ha investigado el uso de antidiabéticos orales, el tratamiento combinado con Levemir dio lugar a un 61-65% de disminución de riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con la insulina NPH. Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto y aleatorizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzaban el objetivo glucémico con antidiabéticos orales. El ensayo comenzó con un periodo de prueba de 12 semanas de tratamiento con liraglutida + metformina, donde el 61% alcanzó una HbA_{1c} <7%. El 39% restante (pacientes que no alcanzaron el objetivo) fueron aleatorizados para utilizar Levemir una vez al día como tratamiento añadido o continuar con liraglutida + metformina durante 52 semanas. La adición de Levemir dio como resultado una reducción adicional de la HbA_{1c} de 7,6% a 7,1% después de 52 semanas. No hubo ningún episodio hipoglucémico grave. Un episodio hipoglucémico grave se define como un episodio en el que el sujeto no es capaz de tratarse a sí mismo con glucagón o en el que es necesario administrarle glucosa intravenosa. Ver tabla 3.

Tabla 3. Datos del ensayo clínico – Adición de Levemir a liraglutida + metformina.

	Semana del estudio	Aleatorizado Levemir + liraglutida + metformina N = 160	Aleatorizado Liraglutida + metformina N = 149	Valor P
Media del cambio de la HbA _{1c} desde el nivel basal (%)	0-26 semanas	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 semanas	-0,50	0,01	<0,0001
Proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA _{1c} <7% (%)	0-26 semanas	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 semanas	51,9	21,5	<0,0001

Cambio en el peso desde el nivel basal (kg)	0-26 semanas	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 semanas	-0,05	-1,02	0,0416

En ensayos a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina bolo-basal, el control de la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir fue comparable al de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado. En ensayos clínicos utilizando un régimen de dosificación de insulina bolo/basal, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un riesgo significativamente inferior de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de autotratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2,8 mmol/l o 3,1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en diabéticos tipo 2. Con el uso de Levemir se ha observado el desarrollo de anticuerpos. Sin embargo, no parece que este hecho tenga impacto sobre el control glucémico. **Embarazo.** Levemir se estudió en un ensayo clínico controlado abierto y aleatorizado, en el que se trató con un régimen bolo/basal a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 ($n=310$), con Levemir ($n=152$) o insulina NPH ($n=158$) como insulina basal, en ambos casos en combinación con NovoRapid (ver sección 4.6). El efecto de Levemir no fue inferior al de la insulina NPH usando como criterio de medida la HbA_{1c} en la semana de gestación (SG) 36, y la reducción en la HbA_{1c} media durante el embarazo fue similar con ambas insulinas, ver tabla 4.

Tabla 4. Control glucémico materno

	Levemir	NPH	Diferencia/ Odds Ratio/ Rate Ratio IC 95%
HbA_{1c} media (%) en SG 36	6,27	6,33	Diferencia: -0,06 [-0,21; 0,08]
GPA media en SG 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Diferencia: -0,65 [-1,19; -0,12]
Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de $HbA_{1c} \leq 6\%$ tanto en SG 24 como en SG 36 (%)	41%	32%	Odds Ratio: 1,36 [0,78; 2,37]
Número total de episodios hipoglucémicos graves durante el embarazo (por paciente año)	1,1	1,2	Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75]

Población pediátrica. Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Levemir en adolescentes y niños ($n=694$ en total) en dos ensayos clínicos controlados aleatorizados de 12 meses de duración. Uno de los ensayos incluyó un total de 82 niños de entre 2 y 5 años. Los dos ensayos demostraron que el control glucémico (HbA_{1c}) obtenido con Levemir es comparable al obtenido con la insulina NPH cuando se administra en terapia bolo/basal utilizando un margen de no inferioridad

del 0,4%. Además se observó un menor aumento de peso (SD Z-score, peso corregido según el sexo y la edad) con Levemir que con insulina NPH. El ensayo que incluía niños a partir de 2 años se prolongó durante 12 meses más (datos de un tratamiento de 24 meses en total) para evaluar la formación de anticuerpos después de un tratamiento de larga duración con Levemir. Después de que los anticuerpos frente a insulina aumentaran durante el primer año, estos disminuyeron durante el segundo año hasta llegar a un nivel ligeramente superior al nivel de antes del ensayo. Los resultados indican que el desarrollo de anticuerpos no tuvo un efecto negativo sobre el control glucémico ni sobre la dosis de Levemir.

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Si Levemir se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2-3 dosis. La variación intraindividual en la absorción es menor con Levemir que con otros preparados de insulina basal. La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

Distribución. El volumen de distribución aparente de Levemir (aproximadamente 0,1 l/kg) indica que la fracción de insulina detemir en la sangre circulante es alta. Los resultados de los estudios de unión a proteínas in vitro e in vivo sugieren que no existe una interacción clínicamente significativa entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos.

Metabolismo. La degradación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación. La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5 a 7 horas según la dosis.

Linealidad. Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutico se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción). No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida y Levemir cuando se administra una dosis única de Levemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): En cuanto a la farmacocinética de Levemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas de edad avanzada y jóvenes.

Insuficiencia renal y hepática: En cuanto a la farmacocinética de Levemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos. Ya que la farmacocinética de Levemir no se ha estudiado extensamente en esta población, se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa plasmática de estos pacientes.

Sexo: No hay diferencias clínicamente significativas entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Levemir.

Población pediátrica. Las propiedades farmacocinéticas de Levemir se han estudiado en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y desarrollo. Los datos sobre afinidad del receptor y ensayos in vitro de mitogenicidad no indicaron signos de aumento del potencial mitogénico en comparación con la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista de excipientes: Glicerol. Fenol. Metacresol. Acetato de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Ácido clorhídrico 2N (ajuste de

pH). Hidróxido sódico 2N (ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades: Las sustancias añadidas a Levemir pueden provocar la degradación de la insulina detemir, por ejemplo, si el medicamento contiene tioles o sulfitos. Levemir no se debe añadir a los fluidos de perfusión. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos. **6.3 Período de validez:** 30 meses.

Una vez abierto: un máximo de 6 semanas conservado por debajo de 30°C. **6.4**

Precauciones especiales de conservación: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No guardar cerca del elemento refrigerador. No congelar. Conservar Levemir FlexPen y Levemir InnoLet con el capuchón puesto para protegerlo de la luz. Una vez abierto o si se lleva como repuesto: no refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. Levemir debe protegerse del calor y la luz excesivos. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** 3

ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutil) y un tapón (bromobutil/poliisopreno) en una pluma precargada, desechable y multidosis hecha de polipropileno en un envase de cartón. Levemir FlexPen. Envases con 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) plumas precargadas. Levemir InnoLet. Envases con 1, 5 y 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras**

manipulaciones: Las agujas y Levemir FlexPen/InnoLet no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar. Levemir no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro. Si Levemir se ha congelado no debe utilizarse. Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE**

COMERCIALIZACIÓN: Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: EU/1/04/278/005.

EU/1/04/278/008. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN**

DE LA AUTORIZACIÓN: Fecha de la primera autorización: 01 Junio 2004. Fecha de la última renovación: 16 Abril 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**

03/2012. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:**

Levemir 100 U/ml solución inyectable en pluma precargada FlexPen. Envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA 78,52€. Levemir 100 U/ml solución inyectable

en pluma precargada InnoLet. Envase con 5 InnoLet de 3 ml. PVP IVA 78,52€.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de

Salud. Aportación reducida. TLD. Información detallada sobre este medicamento

está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NovoMix 30 FlexPen 100 U/ml suspensión inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de suspensión contiene 100 U de insulina aspart* soluble/ insulina aspart* cristalizada con protamina en una proporción de 30/70 (equivalente a 3,5 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 U. * La insulina aspart se obtiene por tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver Lista de excipientes. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión inyectable en pluma precargada. FlexPen. Suspensión blanca. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 10 a 17 años. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología. La potencia de los análogos de insulina, como la insulina aspart, se expresa en unidades (U), mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales (UI). La dosis de NovoMix 30 es individual y se determina según las necesidades del paciente. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo. En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix 30 se puede administrar en monoterapia. NovoMix 30 también se puede administrar en combinación con antidiabéticos orales, cuando la glucemia del paciente no se controla de forma adecuada con aquéllos antidiabéticos orales solamente. Para pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial de NovoMix 30 que se recomienda es de 6 U en el desayuno y de 6 U en la cena. NovoMix 30 también se puede iniciar con una dosis diaria de 12 U en la cena. Cuando se utiliza NovoMix 30 una vez al día, generalmente se recomienda cambiarlo a dos veces al día, cuando se alcanzan las 30 unidades dividiendo la dosis en dos dosis iguales en desayuno y cena. Si NovoMix 30 dos veces al día da lugar a episodios de hipoglucemias recurrentes de día, la dosis de la mañana puede dividirse en una dosis por la mañana y otra en la comida (tres dosis diarias). Se recomiendan las siguientes directrices para el ajuste de dosis:

Niveles de glucosa en sangre previos a la comida		Ajuste de dosis de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 U
4,4-6,1 mmol/l	80-110 mg/dl	0
6,2-7,8 mmol/l	111-140 mg/dl	+ 2 U
7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dl	+ 4 U
>10 mmol/l	>180 mg/dl	+ 6 U

Se deben utilizar los niveles de glucosa previos a la comida más bajos, de los tres días anteriores. La dosis no se debe aumentar si ocurre una hipoglucemia en estos días. El ajuste de la dosis se debe realizar una vez a la semana hasta que se consiga alcanzar el objetivo de HbA_{1c}. Los niveles de glucosa en sangre antes de las comidas deben usarse para evaluar la conveniencia de la dosis anterior. La combinación de NovoMix 30 con pioglitazona se debe considerar siguiendo la evaluación clínica del riesgo que tiene el paciente de desarrollar signos o síntomas de reacciones adversas relacionados con retención de líquidos. La iniciación de NovoMix 30 debe realizarse con cautela titulando la dosis más baja requerida para

alcanzar el control glucémico (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con diabetes tipo 1, el requerimiento individual de insulina está normalmente entre 0,5 y 1,0 U/kg/día. NovoMix 30 puede cumplir total o parcialmente este requerimiento. El requerimiento diario de insulina puede ser más alto en pacientes con resistencia a la insulina (p.ej. debido a la obesidad) y más bajo en pacientes con producción residual de insulina endógena. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. En pacientes con diabetes mellitus, un control metabólico óptimo retrasa la aparición de las complicaciones de la diabetes y hace más lenta su progresión. Por tanto se recomienda un control metabólico óptimo que incluya la monitorización de la glucosa. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* NovoMix 30 se puede utilizar en pacientes de edad avanzada; sin embargo hay una experiencia limitada en el uso de NovoMix 30 en combinación con anti diabéticos orales en pacientes mayores de 75 años. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal y hepática:* La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Población pediátrica. NovoMix 30 se puede utilizar en adolescentes y niños de 10 años de edad en adelante cuando se prefiere utilizar una premezcla de insulina. Para niños de 6 a 9 años se dispone de datos clínicos limitados. No se han realizado estudios clínicos con NovoMix 30 en niños menores de 6 años. Solo debe utilizarse NovoMix 30 en esta población bajo una cuidadosa supervisión médica. Cambio desde otras insulinas. Cuando se cambie a un paciente de insulina humana bifásica a NovoMix 30, comience con la misma dosis y posología. Después ajuste la dosis a las necesidades individuales (ver en la tabla anterior las directrices para el ajuste de dosis). Como con todas las insulinas, se recomienda un estrecho control de la glucosa durante el cambio y durante las primeras semanas siguientes al mismo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Forma de administración. NovoMix 30 sólo debe administrarse por vía subcutánea. NovoMix 30 no se debe administrar por vía intravenosa ya que puede provocar una hipoglucemia grave. Debe evitarse la administración intramuscular. NovoMix 30 no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina. NovoMix 30 presenta un comienzo de acción más rápido que la insulina humana y generalmente debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, NovoMix 30 puede ser administrado poco después de una comida. NovoMix 30 FlexPen son plumas precargadas diseñadas para ser utilizadas con las agujas NovoFine o NovoTwist. FlexPen dispensa de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. Se debe indicar a los pacientes que no utilicen agujas falsificadas. NovoMix 30 FlexPen sigue un código de colores y viene acompañado de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir. NovoMix 30 se administra mediante inyección subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. También puede administrarse en la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona. No se ha estudiado la influencia de los diferentes lugares de inyección en la absorción de NovoMix 30. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la duración de acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación

sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal. El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas. Hipoglucemia. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver Reacciones adversas y Sobredosis). En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix 30 puede tener un efecto hipoglucémico más pronunciado, incluso hasta 6 horas después de la inyección. Esto puede tener que ser compensado en cada paciente, mediante un ajuste de la dosis de insulina y/o de la ingesta de comida. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo por intensificación de su terapia insulínica, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Un estricto control de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y con ello requerir una atención especial durante la intensificación de dosis, como se indica en la Posología y forma de administración. Como NovoMix 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicación concomitantes, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina. Cambio desde otras insulinas. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o el método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio de la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoMix 30 pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. Reacciones en el lugar de la inyección. Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picor. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las

reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con NovoMix 30. Combinación de NovoMix y pioglitazona. Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y NovoMix. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y Lanreotida pueden aumentar o disminuir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo. La experiencia clínica con NovoMix 30 durante el embarazo es limitada. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres diabéticas durante el embarazo y cuando se planifica el mismo. Normalmente, las necesidades de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan consiguientemente durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. Lactancia. No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoMix 30 en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre en período de lactancia no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoMix 30. Fertilidad. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la humana en relación a la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir un coche o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas:** a. Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoMix son generalmente dosis-dependientes y se deben al efecto farmacológico de la insulina. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico, ver sección c más abajo.

Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones de hipersensibilidad local (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picor en el lugar de la inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. La rápida mejoría del control glucémico puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. **b. Tabla de efectos adversos.** Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Urticaria, rash, erupciones
Muy rara	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	
Rara	Neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Trastornos de la refracción Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Lipodistrofia* Hipersensibilidad local
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuente	Edema

* ver sección c.

c. Descripción de los efectos adversos señalados. *Hipoglucemia:* El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. En los ensayos

clínicos, la frecuencia de las hipoglucemias varió según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos la tasa total de hipoglucemias en los pacientes tratados con insulina aspart no fue diferente a la de los pacientes tratados con insulina humana. **Reacciones anafilácticas:** La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen rash cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero estas pueden ser potencialmente mortales. **Lipodistrofia:** Se ha notificado lipodistrofia como efecto adverso poco frecuente. Puede aparecer en el lugar de inyección, por tanto se recomienda rotar la zona de inyección dentro de un área. **d. Población pediátrica.** En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **e. Otras poblaciones especiales.** En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **4.9 Sobredosis:** No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente: • Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos con alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleven siempre productos que contengan azúcar. • Los episodios hipoglucémicos graves, con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa intravenosa administrada por un profesional sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y desarrollo. En ensayos *in vitro*, que incluían enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF 1, así como los efectos sobre el crecimiento celular, el comportamiento de la insulina aspart mostró ser similar al de la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Cloruro de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Sulfato de protamina. Ácido clorhídrico (para ajuste de pH). Hidróxido sódico (para ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez:** 2 años. Una vez abierto: un máximo de 4 semanas conservado por debajo de 30°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador. No congelar. Conservar el capuchón puesto en FlexPen para protegerlo de la luz. Una vez abierto o si se lleva como repuesto: no refrigerar. Conservar por debajo de 30°. NovoMix 30 debe protegerse del calor y la luz excesivos. **6.5**

Naturaleza y contenido del envase: 3 ml de suspensión en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre (bromobutilo/polisopreno) en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno. El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión. Envases de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Las agujas y NovoMix 30 FlexPen no deben compartirse. El cartucho no debe rellenarse. Una vez que se saque NovoMix 30 FlexPen de la nevera, se recomienda dejar que alcance la temperatura ambiente antes de resuspender la insulina, tal y como se indica para su primera utilización. No se debe utilizar NovoMix 30 si el líquido resuspendido no tiene un aspecto uniformemente blanco y lechoso. Se debe informar al paciente sobre la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix 30 inmediatamente antes del uso. Si NovoMix 30 se ha congelado, no debe utilizarse. Se debe advertir al paciente que deseche la aguja después de cada inyección. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/00/142/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 1 de agosto de 2000. Fecha de la última renovación: 2 de julio de 2010. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 03/2012. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** NovoMix 30 FlexPen 100 U/ml. Suspensión inyectable en una pluma precargada. Envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA 48,80€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NovoMix 50 FlexPen 100 U/ml suspensión inyectable en pluma precargada. NovoMix 70 FlexPen 100 U/ml suspensión inyectable en pluma precargada **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de suspensión contiene 100 U de insulina aspart* soluble/insulina aspart* cristalizada con protamina en una proporción de 50/50 o 70/30 (equivalente a 3,5 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 U. *La insulina aspart se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión inyectable en pluma precargada. FlexPen. Suspensión blanca. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología. La potencia de los análogos de insulina, como la insulina aspart, se expresa en unidades (U), mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales (UI). La dosis de NovoMix 50/ NovoMix 70 es individual y se determina según las necesidades del paciente. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina suele estar entre 0,5 y 1,0 U/kg/día en pacientes adultos y este requerimiento puede suministrarse total o parcialmente con NovoMix 50/ NovoMix 70. El requerimiento diario de insulina puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (p.ej. debido a obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena. En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix 50/ NovoMix 70 puede administrarse como monoterapia o en combinación con metformina, cuando la glucemia no se controla de forma adecuada con metformina sola. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente realiza una mayor actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. En pacientes con diabetes mellitus un control metabólico optimizado retrasa de forma efectiva el inicio y la progresión de las complicaciones tardías de la diabetes. Se recomienda un control metabólico optimizado, incluyendo la monitorización de la glucosa. Poblaciones especiales. Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La insuficiencia renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina del paciente. Población pediátrica. No se han realizado estudios con NovoMix 50/ NovoMix 70 en niños y adolescentes menores de 18 años. Solo debe utilizarse NovoMix 50/ NovoMix 70 en esta población bajo una cuidadosa supervisión médica. Cambio desde otras insulinas. El cambio a NovoMix 50/ NovoMix 70 desde otros preparados de insulina puede requerir un ajuste de la dosis y pauta de administración. Al igual que ocurre con las demás insulinas, se recomienda un estrecha monitorización de la glucosa durante el cambio y en las primeras semanas posteriores (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Forma de administración: NovoMix 50/ NovoMix 70 sólo debe administrarse por vía subcutánea. NovoMix 50/ NovoMix 70 no se debe administrar por vía intravenosa ya que puede provocar una hipoglucemia grave. Debe evitarse la administración intramuscular. NovoMix 50/ NovoMix 70 no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina. NovoMix 50/ NovoMix 70 presenta un comienzo de acción más rápido que la insulina humana y generalmente debe ser administrado inmediatamente

antes de una comida. Cuando sea necesario, NovoMix 50/ NovoMix 70 puede ser administrado poco después de una comida. NovoMix 50/ NovoMix 70 FlexPen son plumas precargadas diseñadas para ser utilizadas con las agujas NovoFine o NovoTwist. FlexPen dispensa de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. Se debe indicar a los pacientes que no utilicen agujas falsificadas. NovoMix 50/ NovoMix 70 FlexPen sigue un código de colores y viene acompañado de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir. NovoMix 50/ NovoMix 70 se administra mediante inyección subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. También puede administrarse en la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona. No se ha estudiado la influencia de los diferentes lugares de inyección en la absorción de NovoMix 50/ NovoMix 70. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la duración de acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física.

4.3 Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: La posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal. El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hipoglucemia. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver Reacciones adversas y Sobredosis). Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo por intensificación de su terapia insulínica, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Como NovoMix 50/ NovoMix 70 debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicación concomitantes, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (animal, humana o análogo de insulina humana) y/o el método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio de la dosis.

Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoMix 50/ NovoMix 70 pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. Reacciones en el lugar de la inyección. Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picor. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con NovoMix 50/ NovoMix 70. Combinación de NovoMix y pioglitazona. Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y NovoMix. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y Lanreotida pueden aumentar o disminuir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo. La experiencia clínica con NovoMix 50/ NovoMix 70 durante el embarazo es limitada. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres diabéticas durante el embarazo y cuando se planifica el mismo. Normalmente, las necesidades de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. Lactancia. No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoMix 50/ NovoMix 70 en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre en período de lactancia no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoMix 50/ NovoMix 70. Fertilidad. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la humana en relación a la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir un coche o manejar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que

extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad de percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas:** a. **Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoMix son generalmente dosis-dependientes y se deben al efecto farmacológico de la insulina. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico, ver sección c más abajo. Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones de hipersensibilidad local (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picor en el lugar de la inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. La rápida mejoría del control glucémico puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. b. **Tabla de efectos adversos.** Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Urticaria, rash, erupciones
Muy rara	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	
Rara	Neuropatía periférica
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Trastornos de la refracción Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Lipodistrofia* Hipersensibilidad local
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuente	Edema

* ver sección c.

c. Descripción de los efectos adversos señalados. *Hipoglucemia:* El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. En los ensayos clínicos, la frecuencia de las hipoglucemias varió según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos la tasa total de hipoglucemias en los pacientes tratados con insulina aspart no fue diferente a la de los pacientes tratados con insulina humana. *Reacciones anafilácticas:* La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen rash cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero estas pueden ser potencialmente mortales. *Lipodistrofia:* Se ha notificado lipodistrofia como efecto adverso poco frecuente. Puede aparecer en el lugar de inyección, por tanto se recomienda rotar la zona de inyección dentro de un área. d. Población pediátrica. No se han realizado estudios clínicos con NovoMix 50/ NovoMix 70 en niños o adolescentes menores de 18 años. NovoMix 50/ NovoMix 70 solo debe utilizarse en este grupo de edad bajo estrecha supervisión médica. Ver Posología y forma de administración. e. Otras poblaciones especiales. En base a los datos postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **4.9 Sobredosis:** No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente: • Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar. • Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 - 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída. **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y desarrollo. En ensayos *in vitro*, que incluían los estudios de enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF 1, así como los efectos sobre el crecimiento celular, el comportamiento de la insulina aspart mostró ser similar al de la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la

insulina humana. **6 DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Cloruro de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Sulfato de protamina. Ácido clorhídrico (para ajuste de pH). Hidróxido sódico (para ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez:** 2 años. Una vez abierto: un máximo de 4 semanas conservado por debajo de 30°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador. No congelar. Conservar el capuchón puesto en FlexPen para protegerlo de la luz. Una vez abierto o si se lleva como repuesto: no refrigerar. Conservar por debajo de 30°. NovoMix 50/ NovoMix 70 debe protegerse del calor y la luz excesivos. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** 3 ml de suspensión en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre (bromobutilo/polioisopreno) en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno. El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión. Envases de 1, 5 y 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Las agujas y NovoMix 50/ NovoMix 70 FlexPen no deben compartirse. El cartucho no debe rellenarse. Una vez que se saque NovoMix 50/ NovoMix 70 FlexPen de la nevera, se recomienda dejar que alcance la temperatura ambiente antes de resuspender la insulina, tal y como se indica para su primera utilización. No se debe utilizar NovoMix 50/ NovoMix 70 si el líquido resuspendido no tiene un aspecto uniformemente blanco y lechoso. Se debe informar al paciente sobre la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix 50/ NovoMix 70 inmediatamente antes del uso. Si NovoMix 50/ NovoMix 70 se ha congelado, no debe utilizarse. Se debe advertir al paciente que deseche la aguja después de cada inyección. **7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK 2880 Bagsværd. Dinamarca. **8 NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/00/142/015. EU/1/00/142/021. **9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 1 de agosto de 2000. Fecha de la última renovación: 2 de julio de 2010. **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 03/2012. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** NovoMix 50 FlexPen 100 U/ml. Suspensión inyectable en una pluma precargada, envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA 48,80 euros. NovoMix 70 FlexPen 100 U/ml. Suspensión inyectable en una pluma precargada, envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA 48,80 euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NovoNorm 0,5 mg, comprimidos. NovoNorm 1 mg, comprimidos. NovoNorm 2 mg, comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** NovoNorm 0,5 mg, comprimidos - Cada comprimido contiene 0,5 mg de repaglinida. NovoNorm 1 mg, comprimidos - Cada comprimido contiene 1 mg de repaglinida. NovoNorm 1 mg, comprimidos - Cada comprimido contiene 2 mg de repaglinida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver Lista de excipientes. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos: NovoNorm 0,5 mg - Los comprimidos de repaglinida son blancos, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (buey Apis). NovoNorm 1 mg - Los comprimidos de repaglinida son amarillos, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (buey Apis). NovoNorm 1 mg - Los comprimidos de repaglinida son de color melocotón, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (buey Apis). **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Repaglinida está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología. Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Dosis inicial. La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro medicamento hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. Mantenimiento. La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada:* No se han realizado ensayos clínicos en pacientes mayores de 75 años. *Insuficiencia renal:* Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. El 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastorno renal. Como los pacientes diabéticos con trastorno renal tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la

dosis a estos pacientes. *Insuficiencia hepática:* No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. *Pacientes debilitados o desnutridos:* En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. *Pacientes que reciben otros medicamentos hipoglucemiantes orales:* Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros medicamentos hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros medicamentos hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad eficacia de repaglinida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). Las dosis se toman normalmente 15 minutos antes de la comida pudiendo variar desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida (es decir preprandialmente 2, 3 o 4 comidas al día). Los pacientes que se saltan una comida (o hacen una comida extra) deben ser instruidos para saltarse (o añadir) una dosis para esa comida. En el caso de uso concomitante con otros principios activos ver Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción para estimar la dosis. **4.3** **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a alguno de los excipientes incluidos en Lista de excipientes: • Diabetes mellitus tipo 1, péptido C negativo. • Cetoacidosis diabética, con o sin coma. • Trastornos graves de la función hepática. • Uso concomitante de gemfibrozilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4** **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** General. Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Hipoglucemia. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. Combinación con secretagogos de insulina. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los medicamentos hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células *. El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han llevado a cabo

ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina. Combinación con insulina Hagedorn Proamina Neutra (NPH) o tiazolidindionas. Se han realizado ensayos clínicos de terapia combinada con insulina NPH o tiazolidindionas. Sin embargo, aún no se ha establecido la relación beneficio riesgo cuando se compara con otras terapias combinadas. Combinación con metformina. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier medicamento hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. Síndrome coronario agudo. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio); ver Reacciones adversas. Uso concomitante. Repaglinida debe usarse con precaución o no debe utilizarse en pacientes que están tomando medicamentos que afectan al metabolismo de la repaglinida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la repaglinida. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos *in vitro* indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por sustancias que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. En base a los datos obtenidos *in vitro*, parece que repaglinida es un sustrato de la captación hepática activa (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Las sustancias inhibidoras de OATP1B1 podrían asimismo aumentar las concentraciones plasmáticas de repaglinida, tal y como se ha observado con ciclosporina (ver más abajo). Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporina, otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes β -bloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima convertora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la C_{max} en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado (ver

Contraindicaciones). La coadministración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, C_{max} y $t_{1/2}$ (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dio lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan, puedan tener un efecto similar. Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y C_{max}) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y C_{max} en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. En un ensayo realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de repaglinida (en una única dosis de 0,25 mg) y de ciclosporina (dosis repetidas de 100 mg), aumentó el AUC y la C_{max} de la repaglinida en unas 2,5 y 1,8 veces respectivamente. Como esta interacción no se ha comprobado con dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida, se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina con repaglinida. Si la combinación parece necesaria, se debe realizar una cuidadosa monitorización tanto clínica como de

los niveles de glucosa (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En un ensayo de interacción realizado con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (30 mg/kg/día, 4 días), un inhibidor moderado de CYP2C8 y CYP3A4, y repaglinida (una única dosis, 0,5 mg) dio como resultado un aumento de la exposición sistémica a repaglinida (AUC) de 2,3 veces el control (90% IC [2,03-2,63]), un aumento de la C_{max} de 1,6 veces (90% IC [1,42-1,84]), y una pequeña reducción significativa en los valores de glucosa en sangre. Como no se ha establecido la interacción con dosis de repaglinida superiores a 0,5 mg, se debe evitar el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si la combinación es necesaria, se debe realizar un exhaustivo control clínico y de la glucosa en sangre (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Los medicamentos β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los sustratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis al igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **Población pediátrica.** No se han realizado ensayos de interacciones en niños y adolescentes. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo.** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas. Debe evitarse el uso de repaglinida durante el embarazo. **Lactancia.** No se han realizado ensayos en mujeres durante el periodo de lactancia. Debe evitarse el uso de repaglinida durante la lactancia. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** NovoNorm no tiene un efecto directo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas pero puede causar hipoglucemias. Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **4.8 Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son los cambios en el nivel de glucosa, es decir, la hipoglucemia. La frecuencia de estas reacciones depende de factores individuales, tales como hábitos en la dieta, dosis, ejercicio y estrés. **Tabla de reacciones adversas.** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros medicamentos hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas: Las frecuencias se definen como: frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); poco

frecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no pueden estimarse con los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy rara	Reacciones alérgicas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Hipoglucemia
Frecuencia no conocida	Coma hipoglucémico y pérdida de consciencia por hipoglucemia
Trastornos oculares	
Muy rara	Trastornos de la refracción*
Trastornos cardíacos	
Rara	Enfermedad cardiovascular
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor abdominal, diarrea
Muy rara	Vómitos, estreñimiento
Frecuencia no conocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy rara	Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad*

* ver sección abajo Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. *Reacciones alérgicas:* Hipersensibilidad generalizada (p.ej. reacción anafiláctica) o reacciones inmunológicas como la vasculitis. *Trastornos de la refracción:* Los cambios en los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Estos trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en los ensayos clínicos. *Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas:* En casos aislados, se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha notificado disfunción hepática grave. *Hipersensibilidad:* Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como eritema, picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con

sulfonilureas debido a la diferencia en la estructura química. **4.9 Sobredosis:** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. En este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los ensayos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas hembras expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detectó repaglinida en el leche de animales experimentales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1 Lista de excipientes:** Celulosa microcristalina (E460). Difosfato de calcio, anhídrido. Almidón de maíz. Amberlita (polacrilina potásica). Povidona (polividona). Glicerol 85%. Estearato de magnesio. Meglumina. Poloxamer. Óxido de hierro, amarillo (E172) (sólo en los comprimidos de 1 mg). Óxido de hierro, rojo (E172) (sólo en los comprimidos de 2 mg). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 o 270 comprimidos respectivamente. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/98/076/005. EU/1/98/076/012. EU/1/98/076/019. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 17 Agosto 1998. Fecha de la última renovación: 17 Agosto 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2012. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** NovoNorm 0,5 mg. Envase con 90 comprimidos. PVP IVA 3,12 euros. NovoNorm 1 mg. Envase con 90 comprimidos PVP IVA 5,60 euros. NovoNorm 2 mg. Envase con 90 comprimidos. PVP IVA 11,19 euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. Información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml. * análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en pluma precargada. Solución transparente, incolora e isotónica; pH=8,15. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Victoza está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico: En combinación con: – Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia. En combinación con: – Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de la terapia doble. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg. Es posible añadir Victoza a un tratamiento existente con metformina o a una terapia combinada de metformina y una tiazolidindiona. La dosis empleada de metformina y tiazolidindiona en ese momento puede mantenerse sin cambios. Es posible añadir Victoza a un tratamiento existente con una sulfonilurea o a una terapia combinada de metformina y una sulfonilurea. Cuando se añade Victoza a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de Victoza. Sin embargo, al iniciar un tratamiento con Victoza en combinación con una sulfonilurea, puede que sea necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de la sulfonilurea. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada: (>65 años):* no es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada (ver sección 5.2). *Pacientes con insuficiencia renal:* no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min). La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-59 ml/min) es muy limitada y no existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min). Actualmente no se puede recomendar el uso de Victoza en pacientes con disfunción renal moderada y grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2). *Pacientes con insuficiencia hepática:* actualmente la experiencia terapéutica en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar el uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2). *Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victoza en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección

5.1). No se dispone de datos. Forma de administración. Victoza **no** se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Victoza se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Victoza se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente. Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Victoza no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Victoza no es un sustituto de la insulina. No se ha estudiado la adición de liraglutida al tratamiento de pacientes que ya están utilizando insulina y por lo tanto no se recomienda este uso. La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase I y II según la New York Heart Association (NYHA) es limitada. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III y IV según la NYHA. La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada, por lo tanto no se recomienda el uso de Victoza en estos pacientes. El uso de Victoza se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea. Pancreatitis. El uso de análogos de GLP-1 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis. Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y continuo. Ante la sospecha de pancreatitis, deberá interrumpirse el tratamiento con Victoza y otros medicamentos que se contemplan como posibles causantes. Enfermedad tiroidea. Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos en ensayos clínicos que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente (ver sección 4.8). Hipoglucemia. Los pacientes a los que se les administra Victoza en combinación con una sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección 4.8). Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea. Deshidratación. Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con Victoza. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con Victoza de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *In vitro*, liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 y la unión a proteínas plasmáticas. El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción. Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración

oral concomitante. *Paracetamol*: Liraglutida no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la C_{\max} de paracetamol y un retraso en el t_{\max} medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol. *Atorvastatina*: Liraglutida no modificó la exposición general de atorvastatina hasta un grado clínicamente significativo tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la C_{\max} de atorvastatina y el t_{\max} medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida. *Griseofulvina*: Liraglutida no modificó la exposición general de la griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la C_{\max} de griseofulvina y el t_{\max} permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad. *Digoxina*: La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en la AUC de digoxina de un 16%; la C_{\max} disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el t_{\max} medio de la digoxina de 1 h a 1,5 h. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados. *Lisinopril*: La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en la AUC de lisinopril de un 15%; la C_{\max} disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el t_{\max} medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados. *Anticonceptivos orales*: Tras la administración de una única dosis de un producto anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la C_{\max} de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el t_{\max} de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición general ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé por lo tanto que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se coadministran con liraglutida. *Warfarina y otros derivados de la cumarina*: No se ha llevado a cabo ningún estudio de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con sustancias activas con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Victoza en pacientes que toman warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control de la RIN (Razón Internacional Normalizada) más frecuente. *Insulina*: No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir, cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg una vez alcanzada la homeostasia en pacientes con diabetes tipo 2. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de Victoza en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Victoza no debe administrarse durante el embarazo, en su lugar se recomienda el uso de insulina. Debe interrumpirse el tratamiento con Victoza en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Lactancia. Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han demostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos han

mostrado una reducción relacionada con el tratamiento en el crecimiento neonatal en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Dada la falta de experiencia, no debe emplearse Victoza durante el periodo de lactancia.

Fertilidad. Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Victoza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, en especial cuando se utilice Victoza en combinación con una sulfonilurea.

4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad. En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo, más de 2.500 pacientes recibieron tratamiento con Victoza solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los 5 trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia con Victoza, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes dolor de cabeza y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si Victoza se utiliza en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Tabla de reacciones adversas. En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas de Victoza notificadas en ensayos de fase 3 controlados a largo plazo y en notificaciones espontáneas (poscomercialización). Las reacciones adversas identificadas en ensayos de fase 3 a largo plazo se presentan si se produjeron con una frecuencia >5% y si la frecuencia fue superior en los pacientes tratados con Victoza que en los pacientes tratados con comparador. También se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia $\geq 2\%$ si la frecuencia fue >2 veces la frecuencia de los sujetos tratados con comparador. Las frecuencias de las notificaciones espontáneas relacionadas (poscomercialización) se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas en ensayos a largo plazo controlados de fase III y notificaciones espontáneas (poscomercialización)

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por grupo de tratamiento				
	Liraglutida con metformina	Liraglutida con glimepirida	Liraglutida con metformina y glimepirida	Liraglutida con metformina y rosiglitazona	Notificaciones espontáneas
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis		Frecuente		Frecuente	
Bronquitis			Frecuente		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia		Frecuente	Muy frecuente	Frecuente	
Anorexia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Disminución del apetito	Frecuente			Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	Muy frecuente		Frecuente	Frecuente	
Mareo	Frecuente				
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente	
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Dolor abdominal superior			Frecuente		
Estreñimiento		Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Gastritis	Frecuente				
Flatulencia				Frecuente	
Distensión abdominal				Frecuente	
Enfermedad de reflujo gastroesofágico				Frecuente	

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por grupo de tratamiento				
	Liraglutida con metformina	Liraglutida con glimepirida	Liraglutida con metformina y glimepirida	Liraglutida con metformina y rosiglitazona	Notificaciones espontáneas
Malestar abdominal		Frecuente			
Dolor de muelas			Frecuente		
Gastroenteritis vírica				Frecuente	
Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)					Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones anafilácticas					Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga				Frecuente	
Malestar					Poco frecuente
Fiebre				Frecuente	
Reacciones en el lugar de inyección	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal agudo [#]					Poco frecuente
Insuficiencia renal [#]					Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación [#]					Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Urticaria					Poco frecuente
Rash					Frecuente
Prurito					Poco frecuente
Trastornos cardíacos					
Aumento de la frecuencia cardíaca					Frecuencia no conocida

[#]Ver sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. En un ensayo clínico con Victoza en monoterapia la frecuencia de hipoglucemia notificada con Victoza resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo (gliempirida). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales e infecciones e infestaciones. *Hipoglucemia:* La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo con Victoza en monoterapia. Puede producirse con poca frecuencia hipoglucemia grave y se ha observado principalmente cuando Victoza se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/sujeto año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/sujeto año) al administrar Victoza en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas. *Reacciones adversas gastrointestinales:* Al combinar Victoza con metformina, el 20,7% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 12,6% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. Al combinar Victoza con una sulfonilurea, el 9,1% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 7,9% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. La mayor parte de los episodios fueron de leves a moderados y se produjeron de una forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y la gravedad disminuyeron en la mayoría de los pacientes que sufrieron náuseas en un primer momento. *Interrupción del tratamiento:* En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con Victoza y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con Victoza fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%). *Inmunogenicidad:* De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento con Victoza. Como promedio, el 8,6% de los pacientes desarrolló anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de Victoza. Durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con Victoza, se han notificado pocos casos (0,05%) de angioedema. *Reacciones en el lugar de inyección:* Se han notificado reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente el 2% de los sujetos que recibieron Victoza en ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Estas reacciones, por lo general, han sido leves. *Pancreatitis:* Durante los ensayos clínicos a largo plazo con Victoza, se han notificado pocos casos (<0,2%) de pancreatitis aguda. También se han notificado casos de pancreatitis durante su comercialización. *Acontecimientos tiroideos:* La tasa total de acontecimientos adversos tiroideos en todos los ensayos a intermedio y a largo plazo es de 33,5, 30,0 y 21,7 acontecimientos por 1.000 sujetos/año de exposición para liraglutida total, placebo y comparadores totales; 5,4, 2,1 y 1,2 acontecimientos implicaron acontecimientos adversos tiroideos graves respectivamente. Los acontecimientos adversos tiroideos más frecuentes fueron neoplasias tiroideas, aumento de calcitonina en sangre y bocio. En los pacientes en tratamiento con liraglutida, las tasas por 1.000 pacientes / años de exposición fueron 6,8, 10,9 y 5,4, en los tratados con placebo 6,4, 10,7 y 2,1 y

en los tratados con comparadores 2,4, 6,0, y 1,8 respectivamente. *Reacciones alérgicas*: Durante la comercialización de Victoza, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, rash y prurito. Durante la comercialización de Victoza, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea o edema. **4.9 Sobredosis**. Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 40 veces la dosis de mantenimiento recomendada (72 mg). Los casos notificados incluyeron náuseas y vómitos intensos. Ninguna de las notificaciones incluyó hipoglucemia grave. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas**. Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo las insulinas. Código ATC: A10BX07. Mecanismo de acción. Liraglutida es un análogo de GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor GLP-1 y lo activa. El receptor GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas. A diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida tiene un perfil farmacodinámico y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día. Tras la administración subcutánea, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta; unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y a la enzima endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada. La acción de liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores GLP-1, lo que produce un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP). Liraglutida estimula la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa. De forma simultánea, liraglutida disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, también de un modo dependiente de la glucosa. De manera que cuando la glucosa en sangre es elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la de glucagón. En cambio, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica. Efectos farmacodinámicos. Liraglutida tiene una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico al disminuir la glucosa en sangre posprandial y en ayunas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Eficacia clínica. Se han llevado a cabo cinco ensayos clínicos controlados, aleatorizados y de doble ciego para evaluar los efectos de Victoza sobre el control glucémico. El tratamiento con Victoza produjo mejoras clínica y estadísticamente significativas en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa posprandial, en comparación con el placebo. Estos estudios incluyeron a 3.978 pacientes expuestos con diabetes tipo 2 (2.501 sujetos tratados con Victoza), 53,7% hombres y 46,3% mujeres, 797 sujetos (508 tratados con Victoza) tenían ≥65 años y 113 sujetos (66 tratados con Victoza) tenían ≥75

años. También se realizó otro ensayo controlado, aleatorizado y abierto comparando liraglutida con exenatida. En un ensayo clínico de 52 semanas, la adición de insulina detemir a Victoza 1,8 mg y metformina en pacientes que no estaban alcanzando los objetivos glucémicos con Victoza y metformina solos, dio como resultado una disminución de la HbA_{1c} respecto al nivel basal del 0,54% en comparación con el 0,20% del grupo control con Victoza 1,8 mg y metformina. La pérdida de peso fue continua. Hubo un pequeño aumento en la incidencia de episodios hipoglucémicos leves (0,23 versus 0,03 episodios por sujeto año). No se ha estudiado la adición de liraglutida al tratamiento de pacientes que ya están utilizando insulina (ver sección 4.4). *Control glucémico:* Victoza en terapia combinada durante 26 semanas con metformina, glimepirida o metformina y rosiglitazona, dio como resultado reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) y sostenidas de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Resultados de dos ensayos de 26 semanas. Victoza en combinación con metformina y Victoza en combinación con glimepirida.

Tratamiento añadido a metformina	1,8 mg de liraglutida + metformina ³	1,2 mg de liraglutida + metformina ³	Placebo + metformina ³	Glimepirida ² + metformina ³
N	242	240	121	242
HbA_{1c} media (%) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	8,4 -1,00	8,3 -0,97	8,4 0,09	8,4 -0,98
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7% Todos los pacientes Monoterapia de antidiabéticos orales anterior	42,4 66,3	35,3 52,8	10,8 22,5	36,3 56,0
Peso corporal medio (kg) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	88,0 -2,79	88,5 -2,58	91,0 -1,51	89,0 0,95

Tratamiento añadido a glimepirida	1,8 mg de liraglutida + glimepirida ²	1,2 mg de liraglutida + glimepirida ²	Placebo + glimepirida ²	Rosiglitazona ¹ + glimepirida ²
N	234	228	114	231
HbA_{1c} media (%) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	8,5 -1,13	8,5 -1,08	8,4 0,23	8,4 -0,44
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7% Todos los pacientes Monoterapia de antidiabéticos orales anterior	41,6 55,9	34,5 57,4	7,5 11,8	21,9 36,1
Peso corporal medio (kg) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	83,0 -0,23	80,0 0,32	81,9 -0,10	80,6 2,11

¹ Rosiglitazona 4 mg/día; ² glimepirida 4mg/día; ³ metformina 2.000mg/día.

Tabla 3. Resultados de dos ensayos de 26 semanas. Victoza en combinación con metformina + rosiglitazona y Victoza en combinación con glimepirida + metformina.

Tratamiento añadido a metformina + rosiglitazona	1,8 mg de liraglutida + metformina ² + rosiglitazona ³	1,2 mg de liraglutida + metformina ² + rosiglitazona ³	Placebo + metformina ³ + rosiglitazona ³	N/A
N	178	177	175	
HbA_{1c} media (%) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	8,56 -1,48	8,48 -1,48	8,42 0,54	
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7% Todos los pacientes	53,7	57,5	28,1	
Peso corporal medio (kg) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	94,9 -2,02	95,3 -1,02	98,5 0,60	

Tratamiento añadido a metformina+ glimepirida	1,8 mg de liraglutida + metformina ² + glimepirida ⁴	N/A	Placebo + metformina ² glimepirida ⁴	Insulina glargina ¹ + metformina ² + glimepirida ⁴
N	230		114	232
HbA_{1c} media (%) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	8,3 -1,33		8,3 -0,24	8,1 -1,09
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7% Todos los pacientes	53,1		15,3	45,8
Peso corporal medio (kg) Niveles basales Cambio respecto a los niveles basales	85,8 -1,81		85,4 -0,42	85,2 1,62

¹ La posología de insulina glargina fue abierta y se aplicó según la siguiente directriz de titulación. La titulación de la dosis de insulina glargina fue realizada por el paciente tras las instrucciones del investigador. ² Metformina 2.000 mg/día, ³ rosiglitazona 4 mg dos veces al día, ⁴ glimepirida 4 mg/día

Directriz de titulación de insulina glargina

Automedición de glucosa plasmática en ayunas	Aumento en la dosis de insulina glargina (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Objetivo	No ajuste
>5,5 y ≤6,7 mmol/l (>100 y <120 mg/dl)	0 – 2 UI ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

^a Según la recomendación individualizada del investigador en la última visita, por ejemplo en función de si el sujeto ha sufrido hipoglucemia.

Proporción de pacientes que consiguieron reducciones de HbA_{1c}: Tras 26 semanas, Victoza en combinación con metformina, glimepirida, o metformina y rosiglitazona, dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor (p≤0,0001) de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6,5% en comparación con los pacientes que recibieron estos medicamentos solos. **Glucosa plasmática en ayunas:** El tratamiento con Victoza solo o en combinación con uno o dos antidiabéticos orales produjo una reducción de la glucosa plasmática en ayunas de 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Esta reducción se observó en las primeras dos semanas de tratamiento. **Glucosa posprandial:** Victoza reduce la glucosa posprandial en las tres comidas diarias en 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l). **Función de las células beta:** Los ensayos clínicos realizados con Victoza indican una función mejorada de las células beta basada en mediciones tales como el

modelo de evaluación de la homeostasia para la función de la célula beta (HOMA-B) y la relación proinsulina/insulina. En un subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 (N=29) se demostró una mejora en la secreción de insulina de fase uno y dos tras 52 semanas de tratamiento con Victoza. *Peso corporal:* Victoza en combinación con metformina, metformina y glimepirida o metformina y rosiglitazona se asoció a una reducción de peso sostenida a lo largo de la duración de los ensayos en un rango entre 1,0 kg y 2,8 kg. La reducción de peso observada fue más significativa cuanto mayor era el índice de masa corporal (IMC) basal. *Presión arterial:* A lo largo de la duración de los ensayos, Victoza disminuyó la presión arterial sistólica una media de 2,3 a 6,7 mmHg desde los niveles basales y en comparación con el comparador activo, la disminución fue de 1,9 a 4,5 mmHg. *Población pediátrica.* La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Victoza en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). *Otros datos clínicos.* En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de Victoza (1,2 mg y 1,8 mg) y sitagliptina (un inhibidor DPP-4, 100 mg) en pacientes mal controlados con tratamiento de metformina (HbA_{1c} media 8,5%), Victoza a ambas dosis fue estadísticamente superior al tratamiento con sitagliptina en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0,0001). Los pacientes tratados con Victoza tuvieron una pérdida de peso corporal significativa comparado con la de los pacientes tratados con sitagliptina (-2,9 kg y -3,4 kg vs -1,0 kg, p<0,0001). Una mayor proporción de pacientes tratados con Victoza experimentaron náuseas transitorias frente a los sujetos tratados con sitagliptina (20,8% y 27,1% para liraglutida vs. 4,6% para sitagliptina). Las reducciones de HbA_{1c} y la superioridad frente a sitagliptina observada después de 26 semanas de tratamiento con Victoza (1,2 mg y 1,8 mg) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento (-1,29% y -1,51% vs -0,88%, p<0,0001). El cambio de tratamiento con sitagliptina a tratamiento con Victoza a pacientes después de 52 semanas de tratamiento, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,24% y -0,45%, 95% IC: -0,41 a -0,07 y -0,67 a -0,23) en la semana 78, pero no hubo grupo control formal. En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de Victoza 1,8 mg una vez al día y exenatida 10 mcg dos veces al día en pacientes mal controlados en tratamiento con metformina y/o sulfonilurea (HbA_{1c} media 8,3%), Victoza fue estadísticamente superior al tratamiento con exenatida en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,12% vs -0,79%; diferencia estimada del tratamiento (-0,33, 95% IC: -0,47 hasta -0,18). Un número de pacientes significativamente superior alcanzó una HbA_{1c} por debajo de 7% con Victoza frente a exenatida (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Ambos tratamientos dieron como resultado una pérdida de peso corporal media de aproximadamente 3 kg. El cambio de tratamiento con exenatida a tratamiento con Victoza a pacientes después de 26 semanas, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,32%, 95% IC: -0,41 a -0,24) en la semana 40, pero no hubo grupo control formal. Durante las 26 semanas hubo 12 acontecimientos graves en 235 pacientes (5,1%) que estaban en tratamiento con liraglutida, mientras que con exenatida hubo 6 acontecimientos graves en

232 pacientes (2,6%). No hubo un patrón coherente en relación al sistema de clasificación de órganos de los acontecimientos. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea es lenta, alcanzando su concentración máxima a las 8-12 horas tras su administración. La concentración máxima estimada de liraglutida fue de 9,4 nmol/l para una única dosis subcutánea de 0,6 mg de liraglutida. Con dosis de 1,8 mg de liraglutida, la media de la concentración en equilibrio de liraglutida ($AUC_{\tau/24}$) alcanzó aproximadamente los 34 nmol/l. La exposición a liraglutida incrementó de forma proporcional a la dosis. El coeficiente de variación intraindividual para el AUC de liraglutida fue del 11% con la administración de una única dosis. La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%. **Distribución.** El volumen de distribución aparente tras la administración por vía subcutánea es de 11-17 l. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa de liraglutida es de 0,07 l/kg. Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%). **Biotransformación.** Durante 24 horas tras la administración de una única dosis radiomarcada de [3 H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma ($\leq 9\%$ y $\leq 5\%$ de la exposición a radioactividad plasmática total). Liraglutida se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. **Eliminación.** Tras una dosis de [3 H]-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta en orina o heces. Únicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con liraglutida a través de orina o heces (6% y 5% respectivamente). La radioactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6-8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios respectivamente. El aclaramiento medio tras la administración por vía subcutánea de una única dosis de liraglutida es de aproximadamente 1,2 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas. **Poblaciones especiales.** *Personas de edad avanzada:* la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos y del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes (entre 18 y 80 años). *Sexo:* el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes de sexo masculino y femenino y de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos. *Origen étnico:* el origen étnico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis farmacocinético de la población en el que se incluyeron sujetos de grupos de población blanca, negra, asiática e hispanoamericana. *Obesidad:* el análisis farmacocinético de la población sugiere que el índice de masa corporal (IMC) no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de liraglutida. *Insuficiencia hepática:* se evaluó la farmacocinética de liraglutida en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única. La exposición a liraglutida disminuyó un 13-23% en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente

menor (44%) en sujetos con insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh >9). *Insuficiencia renal*: la exposición a liraglutida disminuyó en sujetos con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal. La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 28% respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis. **5.3**

Datos preclínicos sobre seguridad. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. Se observaron tumores no letales en células C de tiroides en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos resultados en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los estudios en animales no indicaron efectos directamente nocivos relacionados con la fertilidad, pero sí un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de Victoza durante el periodo intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos no claros sobre las costillas en ratas y en la variación esquelética en el conejo. El crecimiento neonatal se redujo en el caso de las ratas durante su exposición a Victoza y continuó durante el periodo de destete en el grupo de dosis elevada. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debe a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1**

Lista de excipientes. Fosfato disódico dihidrato. Propilenglicol. Fenol. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Las sustancias añadidas a Victoza pueden provocar la degradación de liraglutida. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. *Después de la primera utilización:* 1 mes. **6.4**

Precauciones especiales de conservación. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar lejos del congelador. *Después del primer uso:* conservar por debajo de 30°C o en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. **6.5**

Naturaleza y contenido del envase. Cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón (bromobutilo/poliisopreno) dentro de una pluma precargada desechable multidosis hecha de poliolefina y poliactal. Cada pluma contiene 3 ml de solución, pudiendo suministrar 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg. Envases con 1, 2, 3, 5 o 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.**

Victoza no debe utilizarse si no tiene un aspecto transparente e incoloro. Victoza no debe utilizarse si se ha congelado. Victoza se puede administrar con agujas de una longitud de hasta 8 mm y un grosor de 32 G. La pluma está diseñada

para su utilización con agujas desechables NovoFine o NovoTwist. Las agujas para la inyección no están incluidas. Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección de acuerdo a las normativas locales y que conserve la pluma Victoza sin la aguja puesta. De esta forma se evita la contaminación, las infecciones y la pérdida de producto. Así también se garantiza que la dosificación es precisa. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/529/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 30/06/2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03/2013. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** Victoza 6 mg/ml, en pluma precargada. Envase con 2 plumas precargadas de 3 ml de solución inyectable. PVP IVA: 138,16€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Cupón precinto diferenciado y aportación reducida. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO: GlucaGen Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Principio activo: glucagón (producido en células de *Saccharomyces Cerevisiae* mediante tecnología ADN recombinante). El glucagón biosintético es estructuralmente idéntico al glucagón humano. Glucagón 1 mg (1 UI) como hidrocloreuro. Un vial contiene 1 mg de glucagón, que corresponde a 1 mg de glucagón/ml después de la reconstitución. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada. Antes de la reconstitución el polvo debe ser blanco o casi blanco. El disolvente debe ser claro e incoloro y no debe tener partículas. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones:** Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que pueden presentarse en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que reciben insulina. Indicaciones diagnósticas: Inhibición de la motilidad: a. Como inhibidor de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal, por ejemplo, radiografía de doble contraste y endoscopia. b. Como inhibidor de la motilidad en tomografía computarizada (TC), rastreo por resonancia magnética nuclear (RMN) y angiografía de sustracción digital (ASD). **4.2 Posología y forma de administración:** Disolver el producto liofilizado con el disolvente que le acompaña, según se describe en el punto 6.6. **Hipoglucemia grave:** Dosis para pacientes adultos: Administrar 1 mg mediante inyección subcutánea o intramuscular. Post tratamiento: según se describe a continuación. Dosis para pacientes pediátricos: Administrar 1 mg (niños con más de 25 kg de peso o mayores de 6-8 años) ó 0,5 mg (niños con menos de 25 kg o menores de 6-8 años) mediante inyección subcutánea o intramuscular. Post tratamiento: según se describe a continuación. a. *Administración por personal médico:* Administrar por medio de inyección subcutánea o intramuscular. El paciente normalmente responderá en 10 minutos. Cuando el paciente haya respondido al tratamiento, administrar carbohidratos por vía oral para restaurar el glucógeno hepático y evitar la reincidencia de hipoglucemia. Si el paciente no responde en 10 minutos, se le debe administrar glucosa por vía intravenosa. b. *Administración al paciente por un familiar:* Inyectar GlucaGen según se indica a continuación. Administrar mediante inyección subcutánea o intramuscular. El paciente normalmente responderá en los 10 minutos siguientes. Cuando el paciente haya respondido al tratamiento, administrar carbohidratos por vía oral para restaurar el glucógeno hepático y evitar la reincidencia de hipoglucemia. Se precisa asistencia médica para todos los pacientes con hipoglucemia grave. Indicaciones diagnósticas: Inhibición de la motilidad: GlucaGen se debe administrar por personal médico. El comienzo de la acción después de una inyección intravenosa de 0,2-0,5 mg tiene lugar en un minuto y la duración del efecto está entre 5 y 20 minutos, dependiendo del órgano examinado. El inicio de la acción después de una inyección intramuscular de 1-2 mg tiene lugar después de 5-15 minutos y dura aproximadamente 10-40 minutos dependiendo del órgano. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se pueden administrar hidratos de carbono por vía oral, si esto es compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. a. El rango de dosis varía de 0,2 a 2 mg dependiendo de la técnica diagnóstica

empleada y de la vía de administración. La dosis diagnóstica usual para la relajación del estómago, bulbo duodenal, duodeno e intestino delgado es de 0,2-0,5 mg, administrados por vía intravenosa, o de 1 mg administrado por vía intramuscular; la dosis usual para relajar el colon es de 0,5-0,75 mg, por vía intravenosa, o de 1-2 mg por vía intramuscular. *b.* En el rastreo por TC, RMN y ASD se emplean dosis intravenosas de hasta 1 mg. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al glucagón o a la lactosa. Feocromocitoma. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Para prevenir la reaparición de una hipoglucemia, se deben administrar hidratos de carbono por vía oral para restaurar el glucógeno hepático, cuando el paciente haya respondido al tratamiento. El glucagón reacciona antagónicamente con la insulina y debe tenerse cuidado con respecto a la repetición de una hipoglucemia, cuando se utilice GlucaGen en pacientes con insulinoma. También se debe observar a los pacientes con glucagonoma. También debe tenerse cuidado cuando se utilice GlucaGen como auxiliar en endoscopia o radiología, en pacientes diabéticos o en pacientes de edad avanzada con enfermedad cardíaca conocida. Las personas que han recibido glucagón en relación con procedimientos diagnósticos pueden experimentar malestar, en particular si han estado en ayunas. En estas situaciones se ha informado de náuseas, hipoglucemia y cambios en la presión sanguínea. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se deben administrar al paciente hidratos de carbono por vía oral, cuando han estado en ayunas, siempre que esto sea compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. En caso de hipoglucemia grave, puede ser necesario administrar glucosa por vía intravenosa. No se debe administrar GlucaGen mediante perfusión intravenosa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Insulina: Reacción antagónicamente con el glucagón. Indometacina: El glucagón puede perder su capacidad de elevar la glucosa en sangre o paradójicamente, incluso puede producir hipoglucemia. Warfarina: El glucagón puede aumentar el efecto anticoagulante de warfarina. No se conocen interacciones entre GlucaGen y otros medicamentos cuando se utiliza GlucaGen para las indicaciones aprobadas. **4.6 Embarazo y lactancia:** El glucagón no atraviesa la barrera placentaria humana. Se ha informado del uso de glucagón en mujeres diabéticas embarazadas y no se conocen efectos dañinos con relación al desarrollo del embarazo y al estado de salud del feto y del neonato. El glucagón se elimina de la corriente sanguínea muy rápidamente (principalmente por el hígado) ($T/2 = 3-6$ min.); de modo que la cantidad excretada en la leche de madres en periodo de lactancia después del tratamiento de reacciones hipoglucémicas graves, será extremadamente pequeña. Como el glucagón se degrada en el tracto digestivo y no se puede absorber en su forma intacta, no ejercerá ningún efecto metabólico en el niño. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. Después de los procedimientos diagnósticos se ha informado de hipoglucemia, aunque con poca frecuencia. De cualquier forma, se debe evitar conducir un coche hasta que el paciente haya tomado alguna comida con hidratos de carbono. **4.8 Reacciones adversas:** A continuación se presentan las frecuencias de las reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento de GlucaGen durante los ensayos clínicos y/o seguimiento post-

comercialización. Las reacciones adversas que no se han observado en los ensayos clínicos, pero han sido informadas de forma espontánea se presentan como “muy raras”. Durante la comercialización, la información de reacciones adversas al medicamento es muy rara (<1/10.000). Sin embargo, la experiencia post-comercialización está sujeta a información y esta información debe ser interpretada como tal. El número estimado de episodios tratados es de 26,2 millones en un período de 13 años.

Indicaciones Terapéuticas:

Clasificación de órganos del sistema	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras $\leq 1/10.000$	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica/shock
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Reaparición de hipoglucemia ¹ Coma hipoglucémico
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes $> 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Raras $> 1/10.000$ y $\leq 1/1000$	Náusea ³ Vómitos ³ Dolor abdominal ³

Indicaciones Diagnósticas:

Clasificación de órganos del sistema	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras $\leq 1/10.000$	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica/shock
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Hipoglucemia ¹ Coma hipoglucémico
Trastornos cardíacos	Muy raras $\leq 1/10.000$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Bradicardia ² Taquicardia ²
Trastornos vasculares	Muy raras $\leq 1/10.000$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Hipotensión ² Hipertensión ²

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náusea ³
	> 1/100 y < 1/10	
	Poco frecuentes	Vómitos ³
	> 1/1000, ≤1/100	
Raras		Dolor abdominal ³
	>1/10.000 y ≤ 1/1000	

¹ Se ha informado de hipoglucemia o repetición de una hipoglucemia, algunas veces grave, cuando los pacientes han sido expuestos a glucagón. Después de un procedimiento diagnóstico puede ser más pronunciada en pacientes que han ayunado (ver sección 4.4. Advertencias y Precauciones de empleo).

² Los efectos adversos cardiovasculares solamente se han informado, cuando GlucaGen se utilizó como auxiliar en procedimientos endoscópicos o radiográficos. ³ Pueden ocurrir dolor abdominal, náuseas y vómitos, especialmente con dosis superiores a 1 mg o con inyecciones rápidas (en menos de 1 minuto). Sin embargo, las náuseas y vómitos también pueden ocurrir 2-3 horas después de la inyección. Esto, también se ha visto cuando GlucaGen se utiliza en relación con la hipoglucemia inducida por la insulina.

4.9 Sobredosis: No se han comunicado reacciones adversas debidas a sobredosis. Ver sección 4.8. En caso de sospecha de sobredosis (es decir, por encima de las dosis terapéuticas), el potasio sérico puede disminuir y debe controlarse y corregirse, si es preciso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: H04 AA01. El glucagón es un agente hiperglucemiante que moviliza el glucógeno hepático que se libera en la sangre en forma de glucosa. El glucagón no será efectivo en aquellos pacientes cuyo glucógeno hepático esté agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayunas durante un periodo prolongado, o sufre insuficiencia adrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol. El glucagón, al contrario que la adrenalina, no tiene efecto sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede ayudar en la transferencia de carbohidratos desde los grandes almacenes de glucógeno que están presentes en la musculatura esquelética. El glucagón estimula la liberación de las catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede ocasionar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas, lo que ocasionará una reacción de hipertensión aguda. El glucagón inhibe el tono y la motilidad de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas: El aclaramiento metabólico del glucagón en humanos es de 10 ml/kg/min, aproximadamente. Se degrada enzimáticamente en el plasma sanguíneo y en los órganos a los que se distribuye. El hígado y los riñones son las zonas principales de aclaramiento del glucagón, contribuyendo cada órgano con el 30% aproximadamente de la proporción de aclaramiento metabólico total. El glucagón tiene una vida media en sangre corta, de 3-6 minutos aproximadamente. El comienzo del efecto tiene lugar 1 minuto después de la inyección intravenosa. La duración de la acción es de 5-20 minutos, dependiendo de la dosis y del órgano examinado. El comienzo del efecto tras inyección intramuscular tiene lugar entre 5-15 minutos, con una duración de 10-40 minutos, dependiendo de la dosis y del órgano. Cuando se

utiliza para el tratamiento de la hipoglucemia grave, generalmente se observa un efecto sobre la glucosa sanguínea a los 10 minutos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** No existen datos preclínicos importantes que proporcionen información útil al médico prescriptor. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato. Ácido clorhídrico para ajuste de pH. Hidróxido sódico para ajuste de pH. Agua estéril para inyección. La solución reconstituida contiene glucagón 1mg/ml y lactosa monohidrato 107 mg/ml. **6.2 Incompatibilidades:** No hay ninguna incompatibilidad conocida con GlucaGen. **6.3 Período de validez:** Antes de la reconstitución, el período de validez del producto es 3 años. GlucaGen reconstituido debe administrarse inmediatamente después de ser preparado. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** El envase sellado debe protegerse de la luz y almacenarse en nevera (+2°C y +8°C). GlucaGen Hypokit se puede, dentro del período de validez, almacenar a temperatura ambiente (+25°C) durante 18 meses. Se debe evitar la congelación. Si en casos aislados, el producto reconstituido muestra cualquier signo de formación fibrilar (aspecto viscoso) o materia insoluble, debe desecharse. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Envase para GlucaGen: Vial fabricado de vidrio tipo I, Ph. Eur., cerrado con un tapón de bromobutil y cubierto con una cápsula de aluminio. Envase para el disolvente: Jeringa precargada (vidrio tipo I), con un émbolo de goma (bromobutil) con una aguja. Los viales van equipados con un precinto de seguridad de plástico, que deben retirarse antes de su uso. **6.6 Instrucciones de uso/manipulación y precauciones especiales de eliminación:** Reconstitución: Inyectar el agua estéril para inyección (1,1 ml) en el vial que contiene el glucagón liofilizado. Agitar el vial suavemente hasta que el glucagón esté completamente disuelto y la solución sea clara. Extraer la solución en la jeringa. La solución reconstituida tiene un aspecto claro e incoloro y contiene 1 mg (1 UI) de glucagón por ml, para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa. Todo el producto o material sobrante debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 59.327. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 31 de enero de 1994. Fecha de la última renovación de la autorización: 17 de agosto de 2006. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto de 2006. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** GlucaGen Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada, 21,46 euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida.