

AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



Endocrinología, Metabolismo y Cirugía Endocrina



Badillo

rn
Comunitaria
ria

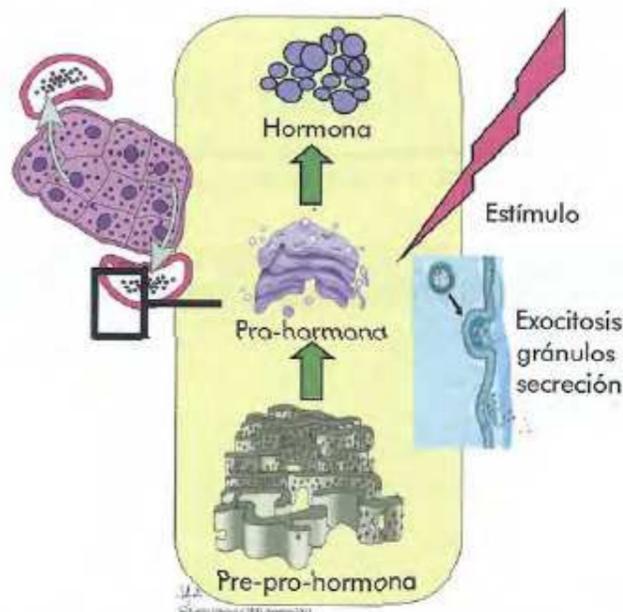


1. El sistema endocrino

Los sistemas nervioso y endocrino son los principales medios que utiliza el organismo para transmitir información entre diferentes células y tejidos.

El término "endocrino" se refiere a la secreción interna de sustancias con actividad biológica, en contraste a "exocrino", el cual designa la secreción al exterior del cuerpo.

El término hormona procede de un término griego que significa "poner en movimiento", y describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.



2. Bioquímica hormonal

2.1. Biosíntesis hormonal

En el curso de la evolución, los diversos organismos han utilizado una variedad increíble de moléculas como hormonas. La diversidad en la estructura de las hormonas determina la correspondiente variedad en los modos de su biosíntesis.

1. HORMONAS PEPTÍDICAS

- **Derivadas de neuropeptidos PEQUEÑOS:**
 - ✓ Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona liberadora de tireotropina (TRH), la somatostatina y la vasopresina.
- **Derivadas de GRANDES proteínas:**
 - ✓ Insulina, la hormona luteinizante (LH) y la PTH
- Niveles plasmáticos entre 1 pmol/L y 0'1 nmol/L.
- Uno o pocos genes estructurales codifican su secuencia de aminoácidos (posible **SECRECIÓN ECTÓPICA** por tumores no endocrinos en cuadros paraneoplásicos!).

2. HORMONAS ESTEROIDEAS

- **Hormonas de la corteza suprarrenal:**
 - Glucocorticoides: cortisol.
 - Andrógenos: dehidroepiandrosterona...
- Niveles plasmáticos entre 1 nmol/L y 1 mmol/L.
- **Derivadas del colesterol o del 7-dehidrocolesterol (MIR).**
- **Precisan más enzimas (genes) para su síntesis (rara la síntesis de esteroides por tumores malignos de origen no endocrino). Más frecuente la conversión de esteroides circulantes en otras hormonas (ej.: andrógenos en estrógenos por tumores trofoblásticos y por los adipocitos normales).**

ENDOCRINOLOGÍA



3. HORMONAS DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS

- **Hormonas tiroideas, catecolaminas y dopamina.**
- **Derivadas de aminoácidos (tirosina).**



4. HORMONAS DERIVADAS DE VITAMINAS

- **Retinoides (vitamina A) y calciferol (vitamina D).**

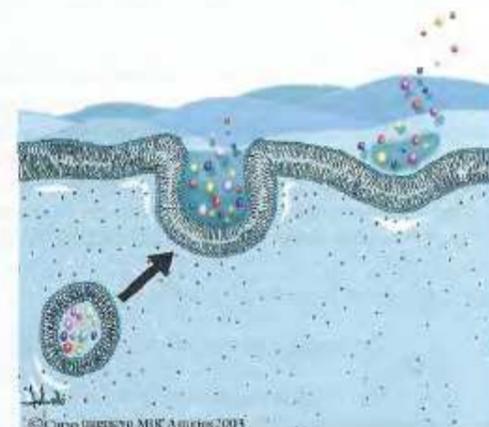
RECORDEMOS

- Oat cell → Secreción ectópica de **ADH y ACTH**
- Epidermoide → Secreción ectópica de **PTHrP** (hipercalcemia)

2.2. Almacenamiento hormonal

- **La mayor parte de los tejidos productores de hormonas poseen una capacidad limitada de almacenar el producto final.**
- **EXCEPCIONES:**
 - **El tiroides** normal contiene una reserva para **semanas** de hormonas tiroideas, incorporadas a la tiroglobulina.
 - Las formas precursoras e intermedias de la **vitamina D** se pueden almacenar en los **lipidos hepáticos**.
 - **Tanto en la médula suprarrenal como en las terminaciones nerviosas simpáticas**, las catecolaminas se acumulan en **granulaciones subcelulares** y se liberan por **exocitosis**. Los grandes depósitos de catecolaminas que poseen estos tejidos constituyen una importante reserva fisiológica que permite el mantenimiento de un aporte suficiente de catecolaminas ante una posible demanda excesiva de las mismas (MIR).

2.3. Liberación hormonal





- Debido a la limitada capacidad de almacenamiento, la mayor parte de las hormonas se liberan al plasma a un ritmo que refleja su tasa de síntesis.
- La liberación hormonal puede ser periódica o rítmica, variando la frecuencia de los ciclos desde minutos a horas (ultradiano), días (circadiano) o incluso meses a años (infradiano).
- **Distintos mecanismos de liberación:**
 - ✓ Conversión de derivados insolubles en solubles (ej.: proteólisis de la tiroglobulina).
 - ✓ Exocitosis de gránulos de almacenamiento (ej.: GH, prolactina, insulina, glucagón).
 - ✓ Difusión plasmática pasiva (ej.: hormonas esteroideas).
- **HORMONAS PEPTÍDICAS** (hipotalámicas, de la hipófisis anterior y posterior, pancreáticas, PTH, calcitonina): La liberación inicial de la hormona se acompaña de un aumento en su velocidad de síntesis; esto explica el fenómeno de liberación bifásica de insulina tras estímulo con glucosa i.v.
- **HORMONAS ESTEROIDEAS**
Se difunden a la circulación a medida que son sintetizadas.

2.4. Transporte hormonal

- El plasma actúa como medio pasivo de dilución de la mayor parte de las hormonas peptídicas (MIR) (las hormonas peptídicas se glicosilan para aumentar su vida media en plasma).
- Las hormonas esteroideas se transportan unidas a proteínas plasmáticas (MIR).
- Ninguna proteína transportadora es exclusiva de una determinada hormona.
- La acción hormonal se ejerce sólo con las hormonas libres (MIR).
- La hormona ligada a la albúmina sérica actúa como fracción libre "in vivo" (la albúmina es un sistema de transporte plasmático con alta capacidad pero baja afinidad; ante un descenso de la fracción libre de la hormona, la hormona ligada a la albúmina se libera rápidamente de ésta, normalizándose los niveles plasmáticos de hormona libre y evitándose una situación de hipofunción hormonal).
- La disminución o el aumento de las proteínas plasmáticas con alta afinidad de unión hormonal modifican los niveles hormonales, pero estos cambios no son por sí mismos suficientes para producir un estado de hiper o hipofunción (siempre que se mantengan íntegros los mecanismos de retrocontrol que controlan la síntesis hormonal).

2.5. Degradación hormonal

- La mayor parte de la eliminación de las hormonas tiene lugar mediante degradación, aunque se estima que en algunos casos se elimina la hormona intacta.
- La cantidad de hormona intacta eliminada por orina o bilis es mínima.
- Se han descrito vías alternativas de catabolismo para todas las hormonas conocidas:
 - Las hormonas peptídicas, tienen vidas medias cortas en la circulación, como acontece con la ACTH, la insulina, el glucagón, la PTH y las hormonas liberadoras; se suelen inactivar por proteasas en los tejidos efectores.
 - Las hormonas tiroideas y esteroideas se suelen metabolizar hacia compuestos solubles que se eliminan por la bilis o la orina.
- Al igual que con las proteínas de transporte de alta afinidad, los cambios en la tasa de degradación hormonal no son capaces de provocar por sí mismos alteraciones en la función endocrina, siempre que se mantengan íntegros los mecanismos de retrocontrol. (ej: las hormonas tiroideas estimulan la catabolización de los glucocorticoides; en un hipertiroidismo disminuyen los niveles plasmáticos de cortisol libre, se activa el eje HPT-HPF, aumenta la síntesis de CRH y ACTH que estimula la síntesis de glucocorticoides suprarrenales hasta que se normalizan los niveles de cortisol libre).

- Muchas hormonas forman parte de polipéptidos precursores de mayor tamaño que, sometidos a una transformación proteolítica, dan lugar a la hormona activa (POMC...ACTH, proglucagón...glucagón).

3. Funciones de las hormonas

Las funciones fisiológicas de las hormonas son:

1. CRECIMIENTO.

En el crecimiento intervienen hormonas y factores nutritivos. La talla corta puede deberse a la deficiencia de GH, hipofunción del tiroides, pubertad precoz, malnutrición u otras enfermedades crónicas o anomalías genéticas (mutaciones FGFR3 ó SHOX).

Los factores (GH, IGF-1, hormona tiroidea) estimulan el crecimiento; mientras que otros como los esteroideos sexuales provocan el cierre de la epifisis.

2. MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Hormona tiroidea, cortisol, PTH, vasopresina, mineralcorticoides y la insulina.

3. REPRODUCCIÓN:

LH y FSH o factores del crecimiento como el FCE (factor de crecimiento epitelial) y el FCI-1 ó IGF-1 (factor de crecimiento afin a la insulina), entre otros.

4. Regulación hormonal

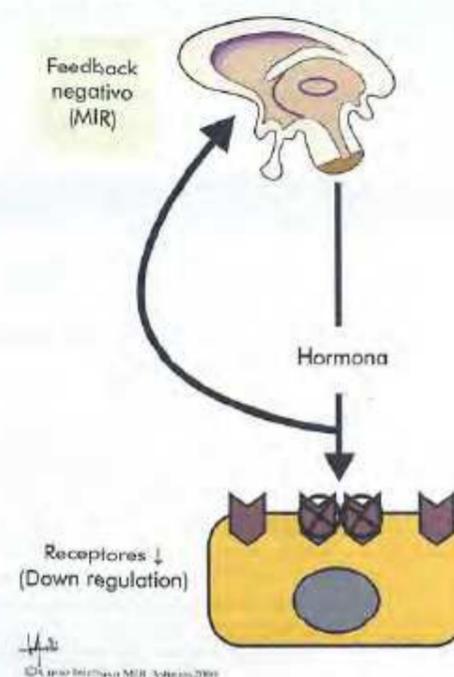
A. REGULACIÓN HPT-HPF-GLÁNDULA PERIFÉRICA

El control por retroalimentación, tanto positiva como negativo, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los principales ejes hipotalámicos-hipofisarios-hormonales depende de una retroalimentación negativa, proceso que mantiene los niveles hormonales dentro de límites relativamente estrechos.

La hipófisis anterior y las tres glándulas efectoras (gónadas, corteza suprarrenal y tiroides) se relacionan por mecanismos de retroalimentación, que predominantemente son negativos (2 MIR).

a. RETROCONTROL NEGATIVO (-):

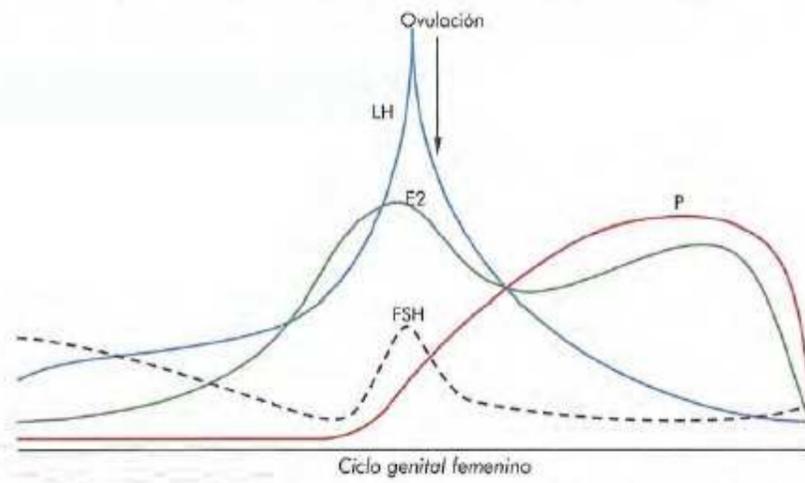
- o Cortisol sobre eje CRH-ACTH (el aumento del cortisol plasmático produce una inhibición en la secreción de CRH y ACTH).
- o Hormonas tiroideas sobre eje TRH-TSH.
- o Esteroides gonadales sobre eje GnRH-LH/FSH.
- o IGF-1 sobre el eje GHRH-GH.





b. RETROCONTROL POSITIVO (+):

El aumento del estradiol plasmático favorece el pico de LH previo a la ovulación (2 MIR).



*Una característica común a todos estos sistemas de regulación es su rapidez de acción (EXCEPCIÓN: Proceso de gametogénesis gonadal).

B. REGULACIÓN GLÁNDULA PERIFÉRICA-CONSTANTE ORGÁNICA

- ✓ Insulina/Glucagón-glucemia.
- ✓ PTH/Calcitonina-calcio iónico plasmático.
- ✓ ADH/Aldosterona-estímulos hidrosmóticos.

C. CONTROL PARACRINO Y AUTOCRINO

a. REGULACIÓN PARACRINA: Se refiere a los factores liberados por una célula para que actúen sobre células vecinas del mismo tejido (ej.: la secreción de somatostatina por las células δ de los islotes pancreáticos inhiben la secreción de insulina en las células β próximas).

b. REGULACIÓN AUTOCRINA: Consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce; el IGF-1 actúa sobre muchas de las células que lo fabrican, entre las que pueden citarse los condrocitos, el epitelio mamario, y las células gonadales.

| CONCENTRACIÓN DE HORMONA HIPOFISARIA | CONCENTRACIÓN DE HORMONA EFECTORA | | |
|--------------------------------------|---|------------------|--|
| | BAJA | NORMAL | ALTA |
| ALTA | INSUFICIENCIA PRIMARIA DE ÓRGANO ENDOCRINO EFECTOR (Ej: Hipotiroidismo primario = T_4 baja, TSH alta) | LÍMITES NORMALES | SECRECIÓN AUTÓNOMA DE HORMONA HPF o RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA HORMONA EFECTORA (Ej: Adenoma HPF productor de TSH = T_4 alta, TSH alta) |
| NORMAL | | | |
| BAJA | INSUFICIENCIA HPF (Ej: Hipopituitarismo = T_4 baja, TSH baja) | | SECRECIÓN AUTÓNOMA DE ÓRGANO ENDOCRINO EFECTOR (Ej: Enfermedad de Graves = T_4 alta, TSH baja) |

Los sistemas de retroalimentación se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación del entorno. Los cambios estacionales, el ciclo sueño-vigilia, las comidas o el stress son ejemplos de cómo el ambiente influye en los ritmos hormonales.

5. Mecanismo general de activación de las células diana

Los receptores de hormonas se dividen en dos clases:

1. Los receptores de membrana que se unen fundamentalmente a las hormonas peptídicas y a las catecolaminas

Pueden dividirse en varios grupos principales:

1. siete receptores transmembranarios acoplados a la proteína G (GPCR)
2. receptores de tirosina cinasa
3. receptores citocina (receptoras)
4. receptores de serina cinasa



La familia de los **siete receptores transmembranarios GPCR** se une a un grupo de hormonas: LH, PTH, TRH, somatostatina, catecolaminas y minerales. Los dominios extracelulares de los GPCR tienen un tamaño variable y constituyen el lugar principal para la unión de las hormonas de gran tamaño.

La gran familia de proteínas G, que se las denomina así por que se unen a nucleótidos guanina (GTP, GDP), proporciona una mayor diversidad para el acoplamiento a distintos receptores. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades alfa y beta.



Los **receptores de tirosina cinasa** trasladan las señales de la insulina y de factores de crecimiento como IGF-1, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos. Los dominios de unión a ligandos extracelulares ricos en cisteína contiene lugares de unión para los factores de crecimiento.

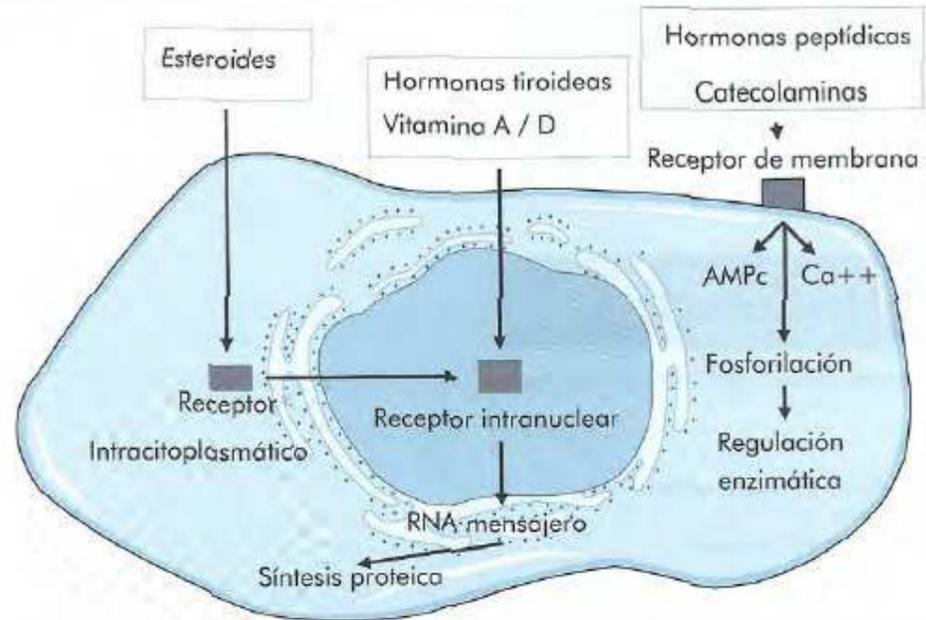


- Los **receptores GH y PRL** pertenecen a las **citocinas receptoras**. La unión al ligando induce la interacción del receptor con la cinasa intracelular, JAK, que fosforila a miembros de las familias de transducción de la señal y de activadores de la transcripción, STAT. Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo y estimulan la expresión de sus genes diana.
- Los **receptores de serina cinasa** envían señal a través de proteínas llamadas smad, que igual que las STAT, intervienen en la transducción de la señal del receptor y actúan como factores de transcripción.

2. Los **receptores nucleares**, que se unen a moléculas pequeñas y pueden difundirse a través de la membrana celular, como la **hormona tiroidea**, los **esteroides** y la **vitamina D**.

Las estructuras de los receptores nucleares han sido ampliamente estudiadas, incluso con cristalografía de rayos X. La mayoría de los receptores nucleares se unen al DNA en forma de dímeros.

Aunque todos los **receptores nucleares actúan facilitando o dificultando la transcripción de los genes** (activación de secuencias reguladoras específicas de ADN (elementos reguladores hormonales) o reguladores de la transcripción del ADN (MIR), algunos como el **receptor de glucocorticoides residen fundamentalmente en el citoplasma**, mientras que otros, como el **receptor de la hormona tiroidea están siempre en el núcleo**. Tras la unión con el ligando, los receptores citoplasmáticos pasan al núcleo.



| TIPO | HORMONAS CARACTERÍSTICAS | ENFERMEDAD POR MUTACIÓN DE ELEMENTOS DEL RECEPTOR |
|--|---|---|
| 1.- RECEPTORES INTRACELULARES - Proteínas reguladoras de transcripción | - Receptores de tipo 1 (esteroides) - Receptores tipo 2 (hormona tiroidea, vitamina D, ácido retinoico) | Feminización testicular (MIR) y sdrs. relacionados, resistencia al cortisol, pseudohiperaldosteronismo tipo I, raquitismo vitamino-D dependiente tipo II, resistencia a hormonas tiroideas, resistencia a estrógenos |
| 2.- RECEPTORES DE MEMBRANA -2.1 Receptores transmembranosos de 7 dominios acoplados a la proteína G (GPCR) (2 MIR) - 2.2 Receptor de tirosina cinasa - 2.3 Receptor de citosina unido a cinasa - 2.4 Serina cinasa | GnRH, LH, FSH, TRH, TSH, CRH, ACTH, GHRH, somatostatina, ADH , catecolaminas (MIR), dopamina, PTH, glucagón , angiotensina II, serotonina Insulina (MIR), IGF-1, factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de los fibroblastos GH, PRL Activina, factor del crecimiento transformador β , sustancia inhibidora mulleriana, proteínas morfogenéticas del hueso | PseudohipoPTH, diabetes insípida nefrogénica , pseudohermatofitismo por mutaciones del receptor de la LH, condroplasia metafisaria de Jansen, condrodisplasia de Blomstrand Diabetes mellitus con resistencia profunda a la insulina Enanismo de Laron |

ALGUNOS DATOS EN RELACIÓN CON LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS DIANA

- El receptor celular para la insulina está en la membrana y el complejo hormona-receptor se internaliza dentro de la célula (MIR).
- Testitoxicosis**: causa más frecuente de pubertad precoz en los niños, por mutaciones que ocasionan una activación del receptor de la LH (HARRISON).
- Transformación hormonal periférica a un compuesto metabólicamente más activo**:
 - T_3 a partir de la T_4 en el hígado,
 - Angiotensina I en angiotensina II por la ECA (pulmón)**
 - Dihidrotestosterona a partir de la testosterona por la 5-alfa reductasa tisular. (MIR).**



I. INTRODUCCIÓN

MIR 01 (7202): La interacción de un mediador químico con uno de los receptores denominado metabotrópicos causa la activación de una proteína transductora llamada:

1. Metaloproteína.
2. Proteína G*.
3. Ionóforo.
4. Sinapsina.
5. Calmodulina.

MIR 02 (7487): Los receptores celulares adrenérgicos, cuando se les acopla la molécula extracelular que les sea específica, desencadenan la respuesta celular. En relación con ésta, indique la respuesta **CORRECTA**:

1. Los receptores celulares fosforilan directamente ciertas proteínas que, modificando su actividad enzimática, ejercen su acción celular.
2. Los receptores están acoplados a ciertos mediadores, denominados proteínas G, que transducen la señal que les llega*.
3. Los receptores actúan a través de la Tirosina Kinasa.
4. La acción celular última que ocurre es el crecimiento y diferenciación celular.
5. La respuesta celular depende de la acción directa del receptor sobre los canales de sodio.

6. Mecanismos patológicos de las enfermedades endocrinas

Las enfermedades endocrinas pueden clasificarse en tres tipos fundamentales:

EXCESO HORMONAL:

- Proliferación neoplásica de células endocrinas.
- Trastornos inmunitarios.
- Administración excesiva de hormonas.

DEFICIENCIA HORMONAL:

La mayoría debidas a la destrucción de las glándulas por autoinmunidad (tiroiditis de Hashimoto), infecciones, infarto, hemorragia, tumores o cirugía.

RESISTENCIA A LAS HORMONAS:

Fundamentalmente debidos a defectos hereditarios de los receptores de membrana, de los receptores nucleares o de las vías que trasladan las señales de los receptores.

Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles: en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones del receptor de andrógenos hacen que varones genéticos (XY) tengan un aspecto fenotípico femenino, aun cuando los niveles de LH y testosterona están elevados.

Además de estos trastornos genéticos, las formas adquiridas más frecuentes de resistencia funcional a las hormonas son la resistencia a la insulina en la DM tipo 2, la resistencia a la leptina en la obesidad y la resistencia a la GH en los estados catabólicos.



RESUMEN DE INTRODUCCIÓN

1. SISTEMA ENDOCRINO

- El término "endocrino" se refiere a la secreción interna de sustancias con actividad biológica
- El término hormona describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación

2. BIOQUÍMICA HORMONAL

Más probable la secreción ectópica de hormonas peptídicas en cuadros paraneoplásicos, pues estas hormonas están codificadas por uno o por pocos genes estructurales.

- La secreción paraneoplásica de ACTH y ADH se relaciona con el oat cell.
- La secreción paraneoplásica de PTHrP se relaciona con el carcinoma epidermoide.
- El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas.
- Las terminaciones nerviosas pueden contener una cantidad de noradrenalina que dura varios días.
- Debido a la limitada capacidad de almacenamiento de los tejidos productores de hormona, la mayor parte de las hormonas se liberan al plasma a un ritmo que refleja su tasa de síntesis.
- Las hormonas polipeptídicas circulan libres por el plasma, mientras que las hormonas esteroideas y tiroideas se transportan unidas a proteínas plasmáticas.
- La acción hormonal se ejerce sólo con las hormonas libres.
- Al igual que con las proteínas de transporte plasmático de alta afinidad, los cambios en la tasa de degradación hormonal no son capaces de provocar por sí mismos alteraciones de la función endocrina (hipo o hiperfunción), siempre que se mantengan íntegros los mecanismos de retrocontrol hormonal.

3. FUNCIONES DE LAS HORMONAS

- Las principales funciones de las hormonas son: el crecimiento, el mantenimiento de la homeostasis y la reproducción.

4. REGULACIÓN HORMONAL

- La hipófisis anterior y las tres glándulas efectoras (gónadas, corteza suprarrenal y tiroides) se relacionan por mecanismos de retroalimentación, que son predominantemente negativos.
- El aumento del estradiol plasmático favorece el pico de LH previo a la ovulación (ejemplo de retrocontrol positivo).

5. MECANISMO GENERAL DE ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS DIANA

- Esteroides: receptor citoplasmático/receptor intranuclear.
- Hormonas tiroideas y vitaminas A y D: receptor intranuclear.
- Hormonas peptídicas, neurotransmisores y catecolaminas: receptor de membrana.
- El receptor intracelular de las hormonas esteroideas y tiroideas activa secuencias específicas del ADN (reguladores de la transcripción).
- Las catecolaminas se unen a receptores transmembranosos de 7 dominios acoplados a la proteína G.
- La feminización testicular completa (síndrome de Morris) se debe a un trastorno del receptor esteroideo citoplasmático.
- Ejemplos de transformación hormonal periférica a un compuesto metabólicamente más activo: T₃ a partir de la T₄ en el hígado, dihidrotestosterona a partir de la testosterona por la 5-alfa reductasa, angiotensina I en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina en el pulmón.

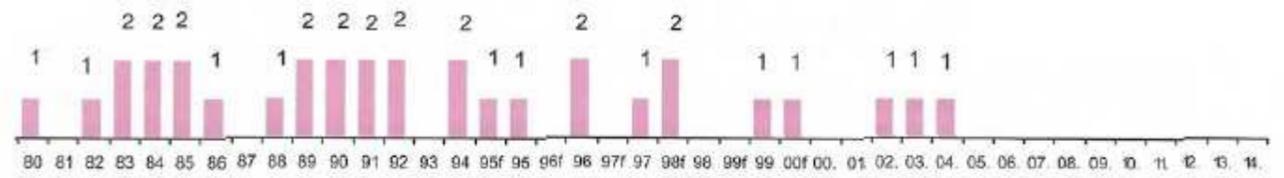
6. MECANISMOS PATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS

- Por exceso hormonal (tumores, autoinmunidad, administración excesiva de hormonas)
- Por defecto hormonal (destrucción de la glándula por cirugía, infecciones, tumores...)
- Por resistencia a las hormonas (defectos hereditarios de los receptores de membrana...)

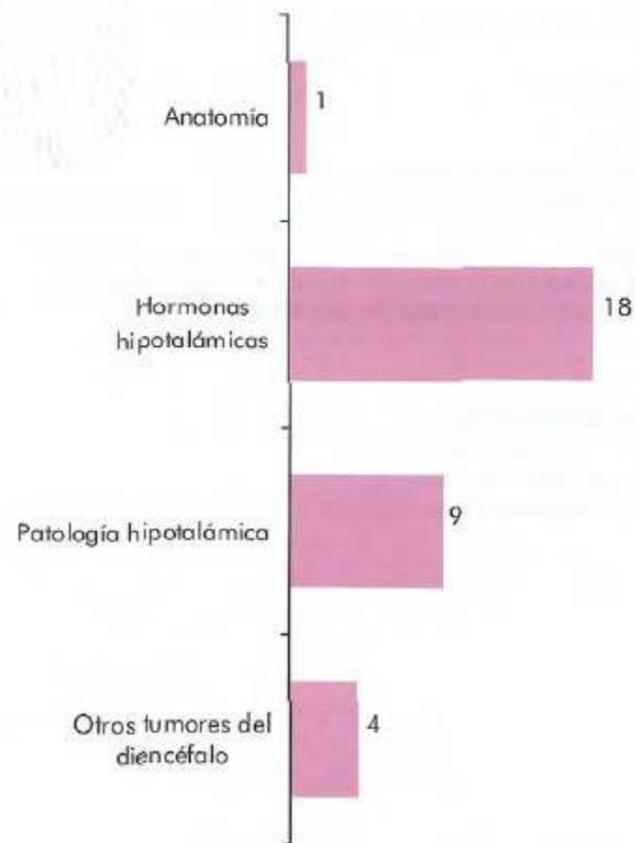


Hipotálamo

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema





Imprescindible

1. Hormona hipotalámica más corta TRH. (Piroglutamil - histidilprolinamida). Actúa a través de un GPCR.
2. Las alteraciones de la glándula tiroides, incluida la tiroidectomía quirúrgica, el hipotiroidismo producido por radiación, tiroiditis crónica o exposición a bociógenos se asocian a elevación de TSH.
3. La somatostatina denominada Paninhibina, por su gran poder inhibitorio sobre gran cantidad de hormonas.
4. Hormona hipotalámica más ubicua: SNC (área preóptica medial periventricular del hipotálamo anterior), células D del páncreas, intestino.
5. Los quistes de Rathke son pequeñas formaciones, <5mm rodeadas de epitelio escamoso; que se producen por la falta de obliteración de la bolsa de Rathke. No suelen crecer. La visualización de la pared del quiste por RMN, permite distinguirlos de los craneofaringiomas.
6. El craneofaringioma es el tumor hipotalámico más frecuente. Generalmente localización supraselar. Suele dar hipertensión intracraneal (fundamentalmente en los niños) (7 MIR)
7. Aparece hiperprolactinemia (4MIR) hasta en un 50% de los tumores hipotalámicos.
8. Los análogos de la GnRH se utilizan en el tratamiento de la endometriosis (2 MIR), mioma uterino (3 MIR), pubertad precoz, para facilitar el control del ciclo en las fecundaciones "in vitro" y en ciertos tipos de cáncer (próstata).
9. La dopamina inhibe la secreción de prolactina (2MIR).
10. El síndrome carcinoide aparece en el 8% de los pacientes con tumores carcinoideos. (2 MIR)
11. Germinomas, pinealomas "ectópicos" o teratomas atípicos (55%) (2 MIR): Pubertad precoz por β -hCG (marcador más frecuentemente secretado por los tumores germinales de la pineal); también producción de alfa-fetoproteína.
12. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido) son útiles en:
 - ✓ tratamiento de la acromegalia,
 - ✓ adenomas hipofisarios productores de TSH,
 - ✓ tumores pancreáticos y síndrome carcinoide (MIR).

Tratamiento farmacológico del sangrado agudo por varices esofágicas (2 MIR) (la somatostatina y el octreótido son más efectivos que el placebo para controlar la hemorragia, aunque no existe constancia clara de que aumenten la supervivencia; tienen menos efectos colaterales que la vasopresina) (MIR).

1. Anatomía

El DIENCÉFALO está formado por:

- EPITÁLAMO: Epífisis o glándula pineal (MIR).
- TÁLAMO (MIR):
 - ✓ Estación sináptica terminal de las vías sensoriales.
 - ✓ Contiene el cuerpo geniculado lateral (MIR) que forma parte de la vía óptica.
- SUBTÁLAMO: Contiene núcleos del sistema motor extrapiramidal (núcleo subtalámico, globus pallidus).
- HIPOTÁLAMO (MIR): Órgano central de control de las funciones viscerales, influyendo sobre el sistema vegetativo y endocrino.
- NEUROHIPOFISIS (lóbulo posterior de la hipófisis): Se origina de una evaginación del suelo del diencéfalo.

La hipófisis anterior (adenohipófisis), se origina de la bolsa de Rathke, evaginación ectodérmica de la orofaringe y migra para alcanzar la neurohipófisis. La porción de la bolsa de Rathke en contacto con la neurohipófisis, se desarrolla de manera menos extensa y forma el lóbulo intermedio.

2. Generalidades sobre el hipotálamo

Es una estructura nerviosa, constituye menos del 1% del volumen total del cerebro humano, ejerce efectos importantes sobre el sistema endocrino, sobre el sistema nervioso autónomo (que controla las acciones involuntarias) y sobre un sistema neuronal mal definido que se denomina sistema límbico (relacionado con la motivación y los instintos).

Está situado en torno al tercer ventrículo y en su base, por debajo del tálamo y por encima de la hipófisis, a la cual está unido por el tallo hipofisario. El hipotálamo está dividido en varios núcleos diferentes (agregados de cuerpos neuronales).

Existen nervios que lo conectan con todas las regiones del cerebro. Recibe nervios que proceden de las zonas erógenas (los genitales y los pezones), de las vísceras (órganos internos) y del sistema límbico.

Es capaz de detectar cambios en la osmolaridad de la sangre, y se ve afectado por las concentraciones de las distintas hormonas presentes en el torrente sanguíneo.

Es el centro de la regulación neuroendocrina, autónoma y homeostásica y actúa como un centro integrador coordinando mensajes del entorno, ritmos, patrones de desarrollo endógeno, emociones y señales corporales, para producir finalmente, de una forma integrada, respuestas autónomas tempranas y respuestas endocrinas relativamente tardías.

El hipotálamo tiene conexiones vasculares con el lóbulo anterior de la hipófisis. Estos capilares sanguíneos se conocen como sistema portal hipotálamo-hipofisario, y conectan los lechos capilares del hipotálamo con los lechos del lóbulo anterior de la hipófisis. Así, permiten que las hormonas y los factores liberadores que segregan el hipotálamo se desplacen hacia la hipófisis, donde actúan sobre las células hipofisarias.

Es de esta forma como las hormonas hipotalámicas se ponen en contacto con sus células diana rápidamente y a elevadas concentraciones, antes de diluirse en la circulación general; esta proximidad resulta crucial para la preservación del ritmo pulsátil neurosecretor de las neuronas hipotalámicas.

3. Hormonas hipotalámicas

3.1. TRH (Hormona liberadora de tirotrópina)

1. Hormona hipotalámica más corta (MIR) (Piroglutamil - histidilprolinamida).
2. Actúa a través de un GPCR.
3. Concentración máxima a nivel de los núcleos paraventriculares del hipotálamo y en la eminencia media.
4. ESTIMULA:
 - TSH y PRL (de forma fisiológica) (MIR) aunque por controles independientes (la lactación no se acompaña de una elevación de la TSH y el hipotiroidismo primario puede causar o no un exceso de prolactina).
 - ACTH (sólo en pacientes con Cushing)
 - GH (en acromegálicos, insuficiencia renal, depresión, en muchos niños sanos y en algunos adultos normales).
 - FSH/LH o sus subunidades (en pacientes portadores de un adenoma productor de gonadotropinas).
5. Atraviesa la barrera feto-placentaria e interviene en el desarrollo y maduración del tiroides fetal (MIR).



6. Las hormonas tiroideas, la dopamina y los glucocorticoides inhiben la secreción de TSH.
7. Cuando la retroalimentación negativa ejercida por las hormonas tiroideas se interrumpe y ocurre liberación de TSH, las células tiroideas se estimulan.
 - Las alteraciones de la glándula tiroidea, incluida la tiroidectomía quirúrgica, el hipotiroidismo producido por radiación, tiroiditis crónica o exposición a bociógenos, se asocian a elevación de TSH.

3.2. GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas)

- Hormona hipotalámica de 10 aminoácidos. Antiguamente llamada LHRH.
- Producida de forma pulsátil en la región preóptica (núcleo arqueado) del hipotálamo.
- REGULA la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH.
- La GnRH se secreta en pulsos separados cada 60 a 120 minutos que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH. El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; los pulsos preparan la respuesta de las células gonadotropas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza.
- Los análogos de la GnRH se utilizan en el tratamiento de la endometriosis (2 MIR), mioma uterino (3 MIR), pubertad precoz, para facilitar el control del ciclo en las fecundaciones "in vitro" y en ciertos tipos de cáncer (próstata).



repeMIR

Los análogos de la GnRH se usan en el tratamiento de los miomas uterinos. (3+)

MIR 02 (7412): Paciente de 49 años, con mioma uterino de tamaño equivalente a una gestación de 12 semanas, que presenta hipermenorreas y hemoglobinemias de 9 gr%. No existe patología asociada. La paciente está en lista de espera para la práctica de una histerectomía programada para dentro de 3-4 meses. En esta paciente está indicado el tratamiento preoperatorio con:

1. Estrógenos.
2. Ergóticos dopaminérgicos.
3. Inhibidores de la fibrinólisis.
4. Análogos de la GnRH*.
5. Derivados del cornezuelo del centeno.

MIR 03 (7674): Los análogos de las gonadotropinas se utilizan para las siguientes indicaciones, MENOS una:

1. Tratamiento de la menopausia*.
2. Disminución del tamaño de los miomas.
3. Recuperación de la anemia antes del tratamiento quirúrgico de los miomas.
4. Disminución del tamaño de los endometriomas.
5. Para facilitar el control del ciclo en las fecundaciones "In Vitro".

3.3. GHRH (Hormona liberadora de hormona del crecimiento o GH)

- Péptido hipotalámico de 44 aminoácidos (acción biológica en los primeros 29 aminoácidos), que estimula la síntesis y la liberación de GH.
- La ghrelina, o péptido octonilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del receptor GHRP estimulan a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH.
- La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH.

- La GH o somatotropina, es la hormona más abundante de la hipófisis anterior y se expresa ya desde el principio de la vida fetal.
- El núcleo arquato del hipotálamo es el principal lugar de síntesis de GHRH.
- Incluido en una familia que comprende: secretina, glucagón, VIP y GIP (péptido gástrico inhibidor).
- La somatostatina (SRIF) se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e INHIBE la secreción de GH.

3.4. CRH (Hormona liberadora de corticotropina, adrenocorticotropina o ACTH)

- Péptido de 41 aminoácidos que estimula la secreción de hormona adreno-corticotropa (ACTH) y de otros productos de su molécula precursora, proopiomelanocortina.
- Producida en los núcleos paraventriculares del hipotálamo y en centros encefálicos superiores.
- El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en la corticotropina e induce la transcripción de proopiomelanocortina.
- Placenta (órgano fuera del SNC con concentración más elevada).
- La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, con un máximo a las 6 de la mañana y un mínimo a media noche.

El receptor de CRH es un GPCR (receptor acoplado a la proteína G) que se expresa en la corticotropina e induce la transcripción de proopiomelanocortina.

3.5. Somatostatina

- Dos formas: somatostatina 14 aminoácidos (predomina en el hipotálamo) y somatostatina 28 aminoácidos (intestino).
- Denominada Paninhibina, por su gran poder inhibitor sobre gran cantidad de hormonas.
- Hormona hipotalámica más ubicua: SNC (área preóptica medial periventricular del hipotálamo anterior), células D del páncreas, intestino.
- INHIBIDOR poderoso de la secreción de GH basal y estimulada. La secreción de somatostatina aumenta debido a las concentraciones elevadas de GH e IGF-1.
- INHIBE la TSH en sujetos normales e hipotiroideas y anula la liberación de TSH tras estímulo con TRH.
- INHIBE las secreciones endo y exocrinas de páncreas e intestino.
- INHIBE el flujo sanguíneo esplácnico (MIR)
- INHIBE la ACTH sólo en síndrome de Nelson.
- Disminuida en la corteza cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer (MIR).
- GLP-1: potente estimulador de la secreción de somatostatina.
- Los análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido) son útiles en:
 - ✓ tratamiento de la acromegalia,
 - ✓ adenomas hipofisarios productores de TSH,
 - ✓ tumores pancreáticos y síndrome carcinoide (MIR).
 - ✓ tratamiento farmacológico del sangrado agudo por varices esofágicas (2 MIR) (la somatostatina y el octreótido son más efectivos que el placebo para controlar la hemorragia, aunque no existe constancia clara de que aumenten la supervivencia; tienen menos efectos colaterales que la vasopresina) (MIR).

SÍNDROME CARCINOIDE(MIR)

- ✓ La rubefacción y la diarrea son los dos síntomas más frecuentes.
- ✓ El síndrome carcinoide aparece en el 8% de los pacientes con tumores carcinoides.
- ✓ Rara vez el síndrome carcinoide aparece sin que existan metástasis hepáticas, y en estos casos se debe a carcinoides intestinales primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, carcinoides pancreáticos con ganglios linfáticos retroperitoneales o carcinoides de

pulmón o de ovario con acceso directo a la circulación general.

- ✓ Uno de los principales productos secretados por los carcinoides implicados en el síndrome carcinoide es la serotonina, que se sintetiza a partir del triptófano.
- ✓ Una de las complicaciones más peligrosas del síndrome carcinoide es la **crisis carcinoide**: rubefacción intensa, diarrea, dolor abdominal y anomalías cardíacas como taquicardia, hiper o hipotensión.
- ✓ El diagnóstico del síndrome carcinoide se basa en la **determinación de la serotonina urinaria o plasmática o de sus metabolitos en orina**.
- ✓ El **tratamiento** se basa en evitar los factores desencadenantes, dar suplementos de nicotinamida y sobre todo si el paciente tiene síntomas dar **antagonistas de los receptores de serotonina o los análogos de la somatostatina**.

3.6. Dopamina, PIF (factor inhibidor de la Prolactina)

Dopamina: neurotransmisor, principal modulador de la secreción de PRL.

- Es una amina biógena
- Es liberada desde los núcleos arcuato y ventromedial.
- Se une a receptores para dopamina de clase D2, localizados en la membrana de las células lactotropas.
- Su acción fisiológica es **inhibir la secreción PRL**.

GABA: el neurotransmisor ácido gamma-amino-buti-rico es otro factor inhibidor de la secreción de PRL.

MIR 04 (7828): El síndrome carcinoide comprende una serie de manifestaciones derivadas de la secreción de serotonina u otras sustancias, por determinados tumores. Señale la respuesta correcta:

1. La aparición de tumores carcinoides bronquiales se relacionan con el hábito de fumar.
2. Los tumores carcinoides gástricos, con hipergastrinemia son la forma más frecuente de tumores carcinoides.
3. El síndrome carcinoide aparece generalmente cuando existen metástasis hepáticas, aunque puede presentarse en tumores bronquiales u ováricos localizados, con acceso directo a la circulación sistémica.
4. El tratamiento de los tumores carcinoides se realiza con quimioterapia antineoplásica. El tratamiento quirúrgico se reserva para los escasos tumores quimiorresistentes.
5. El diagnóstico del síndrome carcinoide lo confirma la cuantificación de metanefrinas.

4. Patología hipotalámica

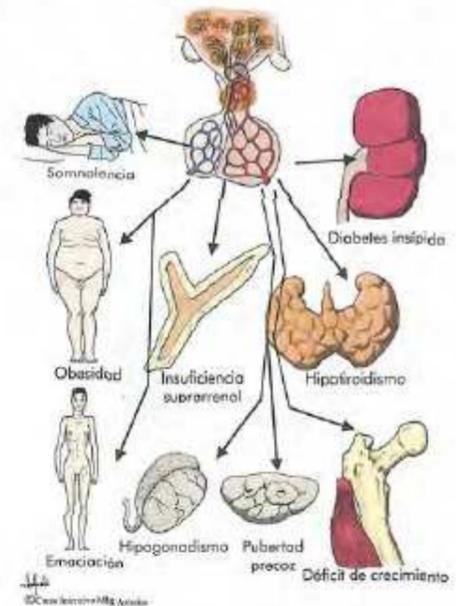
4.1. Manifestaciones de la disfunción hipotalámica

- Las lesiones en el hipotálamo pueden originar muchas anomalías, que incluyen trastornos de conciencia, comportamiento, sed, apetito, regulación de temperatura... Estas anomalías casi siempre se acompañan de **hipopituitarismo y diabetes insípida**.
- **Hiperprolactinemia (MIR) hasta en un 50% de los tumores hipotalámicos.**

| Anormalidades sexuales | |
|---------------------------------------|-----|
| (pubertad precoz/hipogonadismo) (MIR) | 71% |
| Diabetes insípida | 35% |
| Trastornos psíquicos | 35% |
| Obesidad o hiperfagia | 33% |
| Somnolencia | 30% |
| Emaciación y anorexia | 25% |
| Termodisregulación | 21% |
| Disturbios esfinterianos | 8% |

- La **obesidad hipotalámica**, debida a tumores hipotalámicos se asocia habitualmente a lesiones en núcleos ventromediales, y se debe a hiperfagia y a la disminución de saciedad y actividad.

- La lesión hipotalámica aguda produce a menudo hiperglucemia, mientras que la lesión crónica rara vez se asocia a hipoglucemia.
- La poiquiloteria (modificación de la temperatura corporal > 1°C al cambiar la temperatura ambiente) se debe habitualmente a lesiones extensas del HPT posterior.



4.2. Tumores hipotalámicos

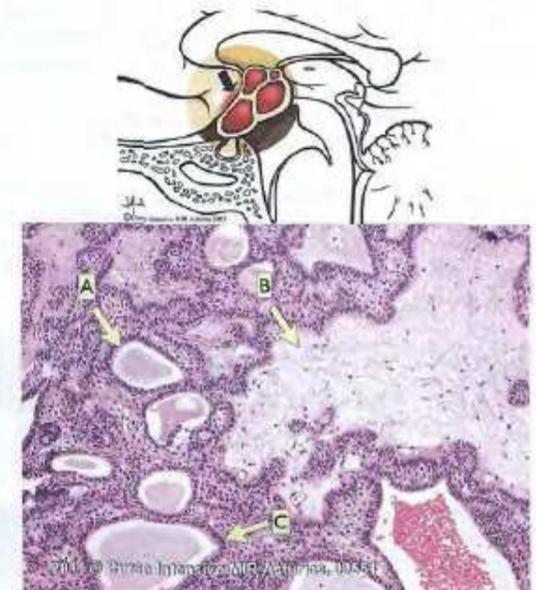
Destacamos:

- ➔ **Craneofaringioma (el más frecuente)**
- ➔ cordomas selares
- ➔ meningiomas
- ➔ hamartomas hipotalámicos
- ➔ gangliocitomas
- ➔ gliomas hipotalámicos y ópticos
- ➔ tumores cerebrales de células germinales

CRANEOFARINGIOMA

a. GENERALIDADES

- Deriva de restos embrionarios de la bolsa de Rathke (MIR).
- Localizado en el tercer ventrículo.
- Suelen ser grandes, quísticos (2 MIR) localmente infiltrantes, con crecimiento lento.
- Es más frecuente en menores de 20 años,
- La pérdida de la función endocrina rara vez es reversible.
- Localización **supraselar (2 MIR) (10% intraselares) (MIR)**.



Craneofaringioma: A: Áreas quísticas/microquísticas -B: Zonas mixoides parecidas al retículo estrellado de los Ameloblastomas. -C: Empalizada periférica de células de escasa atipia.



b. CLÍNICA:

- **Niños y Jóvenes (3 MIR):**
 - ❖ Hipertensión intracraneal (MIR) (cefalea, vómitos y edema de papila e hidrocefalia).
 - ❖ Síntomas oftalmológicos (hemianopsia bitemporal) (3 MIR).
 - ❖ Retraso del crecimiento (50%), de la edad ósea y del desarrollo sexual.
 - ❖ Diabetes insípida.
 - ❖ Aumento de peso (MIR).
 - **Adultos:** Molestias visuales (80%). Cefalea. Hipogonadismo. Hiperprolactinemia. Deterioro mental y cambios en la personalidad. Diabetes insípida. Edema de papila. Panhipopituitarismo.
- Posible crecimiento con aparición de clínica durante el embarazo.



Hemianopsia bitemporal en el craneofaringioma

c. RADIOLOGÍA, TAC y RMN:

Calcificaciones en forma de paréntesis (4 MIR), aumento de tamaño de la silla turca (90% de niños, 60% adultos).
 La RMN es superior a la TAC para evaluar la estructura quística y los componentes hísticos de los craneofaringiomas.
 La TAC es útil para identificar calcificaciones y evaluar la invasión de las estructuras óseas.

d. TRATAMIENTO:

- Extirpación quirúrgica transconal o transesfenoidal + Radioterapia postoperatoria del tumor residual.
- Esta pauta permite una larga supervivencia e incluso la curación, aunque la mayor parte de los pacientes necesitan un tratamiento hormonal sustitutivo durante el resto de su vida.
- Se puede utilizar, en el tratamiento del craneofaringioma, la administración intracavitaria de P³².

Los **quistes de Rathke** son pequeñas formaciones, <5mm rodeadas de epitelio escamoso, que se producen por la falta de obliteración de la bolsa de Rathke. No suelen crecer. La visualización de la pared del quiste por RMN, permite distinguirlos de los craneofaringiomas.

repeMIR
 Una lesión en el quiasma óptico produce una hemianopsia bitemporal. (3+)

repeMIR
 El craneofaringioma es un tumor típico de la edad pediátrica que cursa con hipertensión intracraneal, hemianopsia bitemporal y calcificaciones supraselares "en paréntesis". (3+)

ENDOCRINOLOGÍA

MIR 00 FAMILIA (6532): En los craneofaringiomas es característica la presencia de:

1. Hemorragias intratumorales.
 2. Quistes y calcificaciones*.
 3. Zonas de necrosis.
 4. Áreas sarcomatosas.
 5. Áreas de metaplasia cartilaginosa.
- **Cordomas sillaes:** se suelen manifestar con erosiones óseas en el clivus, infiltración local, y, a veces, calcificaciones. La PAAF suele demostrar un material mucoso.
 - **Meningiomas,** difíciles de distinguir de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Pueden producir síntomas de compresión.
 - Los **hamartomas hipotalámicos y los gangliocitomas** nacen de los astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Estos tumores pueden expresar neuropéptidos como GnRH, GHRH o CRH en cantidades abundantes. Algunos hamartomas se acompañan de anomalías craneofaciales, ano imperforado, trastornos cardíacos, renales y pulmonares e insuficiencia hipofisaria (síndrome de **Pollister-Hall**). Los hamartomas hipotalámicos suelen ser contiguos a la hipófisis, lo que dificulta el diagnóstico por RMN antes de la cirugía.
 - Los **gliomas hipotalámicos y los gliomas ópticos** afectan sobre todo a niños y suelen manifestarse por pérdida visual. En los **adultos**, en una tercera parte de los casos, se suelen asociar a **neurofibromatosis**.
 - **Pinealoma (20%) y tumor de neuroglía (25%):** El pinealoma puede producir un síndrome de hipertensión intracraneal sin signos focales o localizadores (MIR).
 - **Germinomas, pinealomas "ectópicos" o teratomas atípicos (55%) (2 MIR):** Pubertad precoz por β -hCG (marcador más frecuentemente secretado por los tumores germinales de la pineal); también producción de alfa-fetoproteína. Clínica neurológica (hipertensión intracraneal, alteraciones visuales, ataxia, síndrome de Parinaud) y endocrina (diabetes insípida, hipopituitarismo).



a. **PRONÓSTICO:** 40% de los tumores de la región pineal son benignos.

b. **TRATAMIENTO:** Cirugía. Radioterapia. Los germinomas suelen ser sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia, siendo la supervivencia a los 5 años superior al 85%.

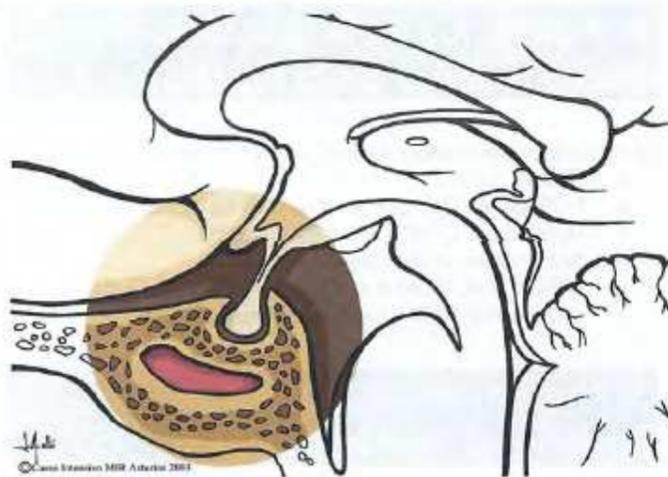




Imprescindible

1. SIADH: Hiponatremia (< 125-130 mEq/L) dilucional (osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg) (10 MIR).
2. El carcinoma broncogénico de pulmón, oat cell, es la causa más frecuente de SIADH (7 MIR)
3. Hemocromatosis (hipogonadismo por depósito selectivo de hierro sobre las células gonadotrópicas) (5 MIR).
4. Hipoalbuminemia, hipocloremia y urea baja en el SIADH (3 MIR)
5. Tratamiento de la Hiperprolactinemia: bromocriptina, cabergolina (3 MIR)
6. La mayor parte de los acromegálicos presentan una concentración de GH > 10 mcg/L tras la SOG (75 gr) (3 MIR)
7. Relaciones laterales de la hipófisis: seno cavernoso que contiene la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, VI y los ramos oftálmica y maxilar del V par craneal (3 MIR) (una lesión a nivel del seno cavernoso puede producir diplopia, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial).
8. Déficit de prolactina: Carece de expresividad clínica, excepto en el postparto, donde existe una imposibilidad para la lactancia (primer síntoma del síndrome de Sheehan o hemorragia puerperal) (2 MIR).
9. Adenoma lactotrópico (2 MIR). La hipersecreción de prolactina es la anomalía más frecuente debida a trastornos hipotalámico-hipofisarios ya que es la hormona que los que los adenomas hipofisarios secretan en exceso con mayor frecuencia. (2 MIR)
10. Hiperprolactinemia fisiológica: Embarazo (causa más frecuente) y la lactancia. (2MIR)
11. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes:
 - > Prolactina
 - > Hormona del crecimiento o GH
 - > Hormona corticotropa o ACTH
 - > Hormona luteinizante o LH
 - > Hormona estimulante del folículo o FSH
 - > Hormona estimulante del tiroides o TSH.
12. La hipófisis anterior es uno de los tejidos más perfundidos del organismo:
La adenohipófisis se irriga por las arterias hipofisarias superiores, ramas de la arteria carótida interna, que terminan en el sistema porta hipotálamo-hipofisario.
La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores
13. La PRL es la única de las hormonas hipofisarias en la que el mecanismo de control central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL por la dopamina.
14. Causas más frecuentes de muerte en acromegalia: Cardiopatía isquémica, arritmias, aneurismas. Carcinoma de colon

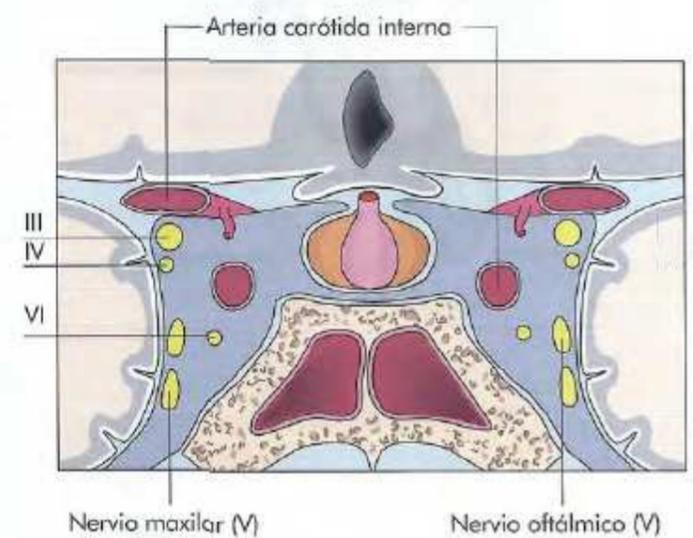
1. Anatomía de la hipófisis



- La hipófisis está localizada en la base del cráneo, en la porción del hueso esfenoides, llamada "silla turca" (MIR).
- Formada por dos lóbulos anatómica y funcionalmente distintos: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el lóbulo posterior (neurohipófisis).
- La adenohipófisis se forma a partir de la bolsa de Rathke.
- La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH), corticotropina (ACTH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona estimulante del tiroides (TSH).
- La neurohipófisis se forma a partir de un divertículo del suelo del tercer ventrículo.
- La glándula hipofisaria normal pesa unos 600 mg.

• RELACIONES ANATÓMICAS:

- **Posteriores:** fosa cerebelosa a través de la lámina cuadrilátera.
- **Anteriores e inferiores:** seno esfenoidal.
- **Superiores:** cara inferior del cerebro; hacia atrás, túbulo cinereum y tubérculos mamilares; hacia delante, quiasma óptico que descansa sobre el diafragma de la silla turca.
- **Laterales:** seno cavernoso que contiene la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, VI y las ramas oftálmica y maxilar del V par craneal (3 MIR) (una lesión a nivel del seno cavernoso puede producir diplopia, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial).





RECORDEMOS

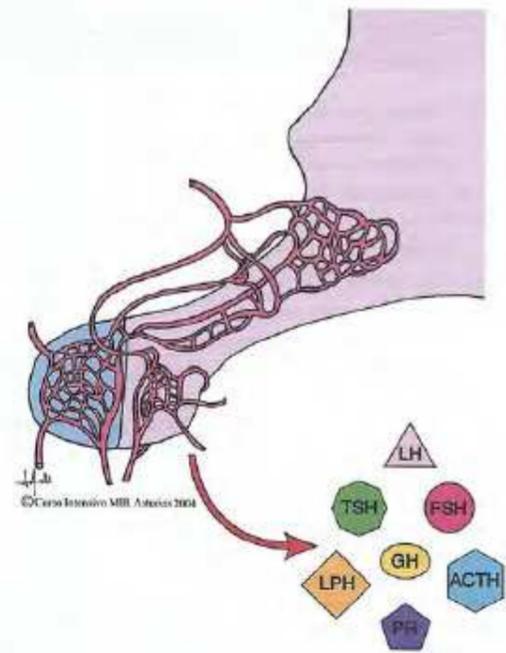
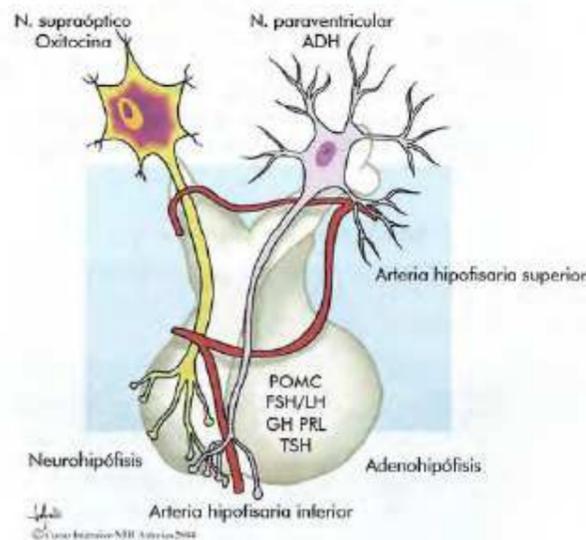
| Lugar de salida del cráneo de los distintos pares craneales. | PAR CRANEAL AFECTADO | EPÓNIMO DEL SÍNDROME |
|--|--|----------------------|
| Hendidura esfenoidal (fisura orbitaria superior.) (4MIR) | III, IV, V ₁ , VI (tb vena oftálmica) Oftalmoplejia total conservando visión | Sd Foix |
| Pared lateral seno cavernoso (ZMIR) | III, IV, V ₁ , V ₂ , VI | Sd Tolosa-Hunt |
| Agujero rasgado post. o yugular (MIR) | IX, X, XI | Vernet |
| Angulo ponto-cerebeloso | V, VII y VIII | |

* **Tolosa-Hunt:** parálisis combinada, unilateral y dolorosa debida a granuloma paraselar benigno, que responde a esteroides.

** Los nervios oculomotores (III, IV, VI) acceden a la órbita a través de la hendidura esfenoidal (MIR).

En una oftalmoplejia completa con visión conservada pensamos en un tumor de hendidura esfenoidal o en una lesión localizada en seno cavernoso (MIR).

- La hipófisis anterior es uno de los tejidos más profundos del organismo:
 - La **adenohipófisis** se irriga por las arterias hipofisarias superiores, ramas de la arteria carótida interna, que terminan en el sistema porta hipotálamo-hipofisario.
 - La **neurohipófisis** es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. Recibe inervación directa de neuronas hipotálamicas a través del tallo hipofisario. Por ello, la producción de ADH y oxitocina es muy sensible a lesiones que afecten al tallo hipofisario o al hipotálamo.



repeMIR

En el interior del seno cavernoso se encuentra la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, V₁, V₂ y VI. (3+)

MIR 02 (7474): ¿Cuál de las siguientes estructuras **NO** tiene relación directa con el Seno Cavernoso?:

- Nervio Oculomotor Común (III par).
- Nervio Troclear (IV par).
- Arteria Carótida.
- Nervio Abducens (VI par).
- Rama mandibular del nervio Trigémino (V3).*

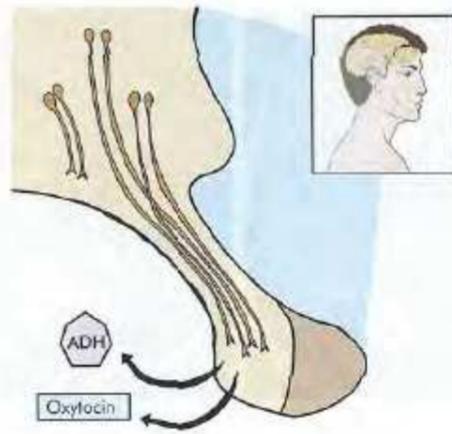
2. Hormonas de la adenohipófisis o lóbulo anterior de la hipófisis

La adenohipófisis produce seis hormonas importantes:

- PROLACTINA
- HORMONA DEL CRECIMIENTO O GH
- HORMONA CÓRTICOTROPA O ACTH
- HORMONA LUTEINIZANTE O LH
- HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO O FSH
- HORMONA ESTIMULANTE del tiroides o TSH.

3. Hormonas de la hipófisis posterior o neurohipófisis

- La neurohipófisis, o hipófisis posterior, está constituida por los axones que se proyectan de grandes cuerpos celulares ubicados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo hasta la porción posterior de la silla turca.
- La neurohipófisis libera dos hormonas: 1) la arginina-vasopresina (AVP), u hormona antidiurética (ADH) y 2) la oxitocina.
- La **ADH** constituye un **regulador importante del equilibrio hídrico**; también es un vasoconstrictor potente y tiene actividad en la regulación de la función cardiovascular.
- La **oxitocina** origina **contracción del músculo liso**, en especial de las células mioepiteliales que recubren los conductos de la **glándula mamaria**, con lo que ocasiona **eycción de leche**.



4. Hipopituitarismo

- El hipopituitarismo se manifiesta por la disminución o ausencia de secreción de una o más hormonas hipofisarias.
- La aparición de signos y síntomas a menudo es lenta e insidiosa de acuerdo al índice de inicio y la magnitud del daño hipotalámico-hipofisario.

4.1. Causas de hipopituitarismo genético y relacionadas con el desarrollo

4.1.1 Relacionada con el desarrollo: Varios factores de transcripción específicos de células hipofisarias como **Pit-1** y **Prop-1**, son esenciales para el desarrollo y determinación funcional de estirpes celulares específicas de la adenohipofisis.

- ✓ **Mutaciones Pit-1** (factor de transcripción) cursan con un déficit combinado de GH, prolactina y TSH.
- ✓ Las **mutaciones de PROP 1** (factor de transcripción), cursan con un déficit combinado de GH, prolactina, TSH y gonadotropinas **conservándose la producción de ACTH**. La expresión de PROP-1 tiene lugar al inicio del desarrollo de la hipofisis y parece que es necesaria para la función de Pit-1.

4.1.2 Displasia/aplasia hipofisaria: Como el desarrollo de la hipofisis requiere la emigración de las células desde la bolsa de Rathke nasofaríngea a la línea media, los trastornos craneofaciales de la línea media pueden estar relacionados con displasia hipofisaria.

4.1.3. Displasia septo-óptica: la disgenesia del cuerpo calloso puede dar lugar a alteraciones hipotalámicas con hipopituitarismo. Los niños afectados tienen mutaciones del gen **HESX1**, que interviene en el desarrollo precoz del prosencéfalo ventral. Los pacientes suelen presentar fisura palatina, sindactilia, hipertelorismo, micropene, anosmia. La alteración funcional de la hipofisis produce diabetes insípida, deficiencia de GH, talla corta.

ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL DESARROLLO HIPOTALÁMICO

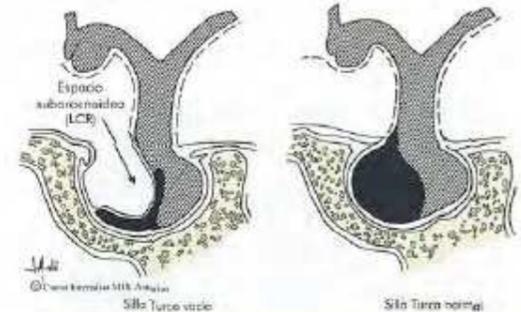
- SÍNDROME DE KALLMANN:** Deficiencia de la síntesis de GnRH en el hipotálamo; se acompaña de anosmia o hiposmia debida a agenesia de los bulbos olfatorios. Puede haber ceguera, criptorquidia, y anomalías neurológicas.
- SÍNDROME DE LAURENCE-MOON-BARDET-BIÉL:** Cursa con retraso mental, obesidad y hexodactilia, braquidactilia o sindactilia. La degeneración retiniana comienza en la infancia. Algunas veces se acompaña de diabetes insípida central.
- SÍNDROME DE FRÖLICH:** hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central.
- SÍNDROME DE PRADER-WILLI:** hipogonadismo hipogonadotrópico, hiperfagia, obesidad hipotonía muscular, retraso mental y diabetes del adulto en pacientes jóvenes.
- MUTACIONES DE LA LEPTINA Y SU RECEPTOR:** hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central.

4.2 Causas de hipopituitarismo adquirido

Las deficiencias hipofisarias puede ser consecuencia de traumatismos accidentales o neuroquirúrgicos; acontecimientos cerebrales, neoplasias hipofisarias o hipotalámicas o trastornos infiltrativos como sarcoidosis, hemocromatosis o TBC.

• Silla turca vacía primaria

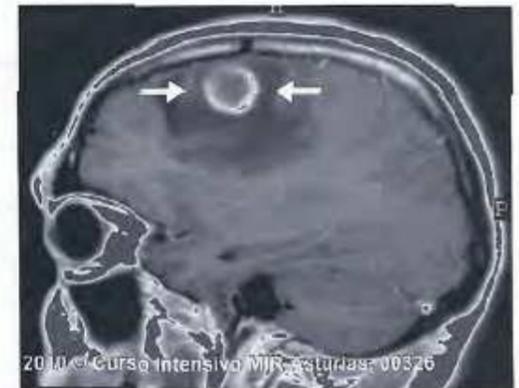
- **Herniación del espacio subaracnoideo supraselar a través de un diafragma selar incompleto.** Este proceso da lugar a la remodelación y alargamiento de la silla turca, así como el aplanamiento de la hipofisis.
- **La causa más frecuente de síndrome de silla turca vacía proviene de la incompetencia congénita del diafragma de la silla.**
- **Otras causas:** tras cirugía hipofisaria o radioterapia, o tras infarto hipofisario postparto (síndrome de Sheehan).



- La mayoría de los pacientes son mujeres multiparas y obesas con cefalea; 30% hipertensión, 10% rinorrea de LCR o 10% pseudotumor cerebri.
- Pueden aparecer defectos campimétricos si hay herniación del quiasma dentro de la silla turca.
- **Acc. antihipofisarios (70%), de significado desconocido.**
- **No se suelen observar alteraciones en la función hipofisaria (ocasionalmente hiperprolactinemia (MIR) por distensión del tallo o por microprolactinomas asociados; también se puede observar una reserva secretora de GH patológica como consecuencia de la obesidad).**
- **La repleción de la silla turca con LCR se demuestra mejor con la RNM, también útil la TAC.**
- **Tratamiento sintomático.** Si rinorrea de LCR o alteraciones del campo visual, tratamiento quirúrgico.

• Tumores:

- **Adenoma hipofisario.**
- **Tumor paraselar (meningioma, ependimoma, glioma).**
- **Tumores hipotalámicos (craneofaringioma, hamartoma, gangliocitoma).**
- **Metástasis hipofisarias (carcinoma de mama, afectando de forma casi exclusiva a la neurohipofisis).**
- **Linfoma y leucemia.**



2010 © Curso intensivo MIR Asturias 00326
Resonancia magnética corte sagital potenciada en T1 con contraste intravenoso, que muestra una lesión hipercaptante situada en el lóbulo frontal derecho con edema vasogénico asociado, compatible con metástasis cerebral.



III. HIPÓFISIS

• Enfermedades vasculares:

➤ Apoplejía hipofisaria.

Los episodios vasculares hemorrágicos agudos pueden determinar lesiones importantes en la hipófisis y en las estructuras selares adyacentes.

La apoplejía hipofisaria puede ocurrir de manera espontánea en un adenoma preexistente (generalmente no funcionante), en el puerperio (síndrome de Sheehan) o en asociación con diabetes, hipertensión, drepanocitosis o shock agudo.

La apoplejía es una urgencia endocrinológica que puede provocar hipoglucemia grave, hipotensión, hemorragia en el SNC y la muerte.

Los síntomas agudos consisten en **cefaleas intensas** con signos de irritación meníngea, alteraciones visuales bilaterales, oftalmoplejía variable, y en los casos graves, colapso cardiovascular y pérdida de consciencia.

Los pacientes con alteraciones visuales o pérdida de conciencia precisan descompresión quirúrgica urgente.

Tras la apoplejía es muy frecuente el hipopituitarismo.

- Relacionada con el embarazo (síndrome de Sheehan, necrosis diabética periparto).
- Aneurisma de la arteria carótida interna intracraneal.
- Drepanocitosis.



AngioTC cerebral que muestra la presencia de un aneurisma carotídeo.

• Traumática:

➤ Cirugía.

➤ Traumatismos craneoencefálicos.

➤ **Radioterapia** (relación entre el desarrollo de anomalías hormonales y la dosis de radiación y el intervalo temporal tras la finalización de la radioterapia). El hipopituitarismo se hace evidente al cabo de 5 a 15 años y suele deberse más a la lesión del hipotálamo que a la destrucción absoluta de las células hipofisarias. Aunque la pérdida hormonal es variable, tras la deficiencia de GH, las más frecuentes son las de gonadotropina y ACTH.

• Enfermedades infiltrativas/inflamatorias:

➤ **Hemocromatosis** (hipogonadismo por depósito selectivo de hierro sobre las células gonadotrópicas) (5 MIR).

➤ **Hipofisitis linfocitaria** (autoinmune, en embarazo y postparto).

La **hipofisitis linfocítica**: afecta a mujeres y aparece durante la gestación o el puerperio, suele cursar con hiperprolactinemia y efecto masa en la RNM que simula un adenoma hipofisario. Se acompaña de sintomatología local (cefalea y alteraciones visuales) y de VSG elevada. Mejora con glucocorticoides.

- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, histiocitosis X, hipofisitis granulomatosa).
- Amiloidosis.

ENDOCRINOLOGÍA



RMN en FLAIR y T1 con contraste que muestra una lesión intraparenquimatosa con realce meníngeo en el contexto de una neurosarcoidosis

- **Infecciones** (histoplasmosis, toxoplasmosis, tuberculosis, sífilis terciaria, infecciones por pneumocystis carinii).



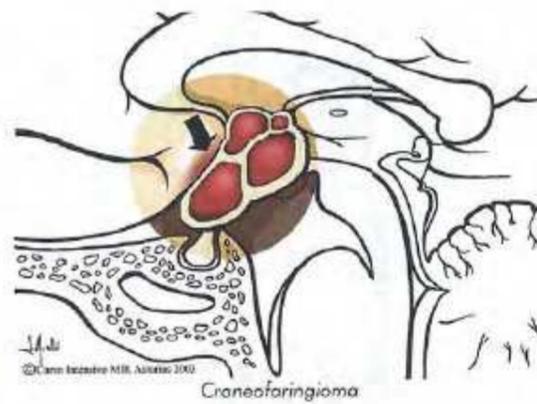
TC de cráneo con contraste que muestra una lesión captante en anillo compatible con toxoplasma.

MIR 13 (10097): Mujer de 63 años que acude al servicio de Urgencias refiriendo cefalea intensa con signos de irritación meníngea, alteraciones visuales bilaterales y oftalmoplejía. Se realiza una TAC que muestra lesión ocupante de espacio en silla turca de 2cm compatible con adenoma hipofisario con signos de hemorragia intratumoral, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido glandular. Señale cuál de las siguientes respuestas es INCORRECTA:

1. La sospecha diagnóstica es una apoplejía hipofisaria.
2. Se debería iniciar tratamiento con corticoides a dosis altas y observar la evolución, puesto que este tratamiento podría reducir el volumen de la lesión y evitar la intervención. *
3. Debe plantearse el tratamiento con glucocorticoides para evitar una insuficiencia adrenal secundaria que comprometa el pronóstico vital de la paciente.
4. La presencia de oftalmoplejía y los defectos visuales constituyen indicaciones para intervenir sin demora mediante descompresión quirúrgica urgente.
5. Tras la resolución del cuadro agudo, es frecuente el desarrollo de panhipopituitarismo.

POR ORDEN DE FRECUENCIA:

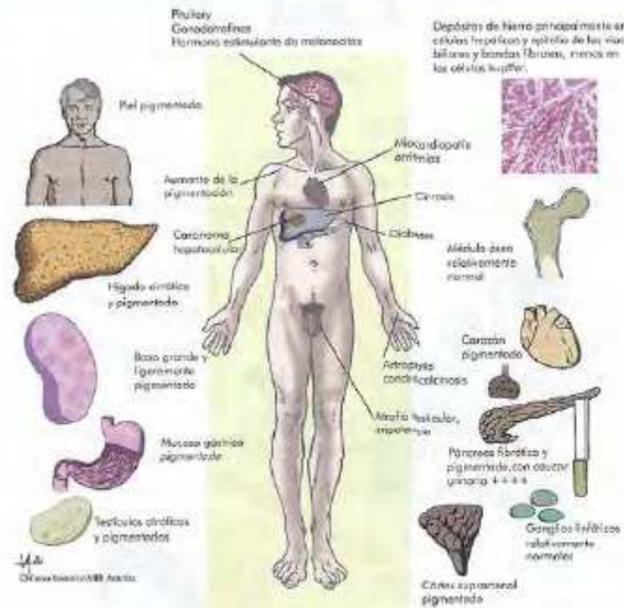
- Etiología tumoral..... 50%
 - ↓ Tumor cromóforo (intraselar / adultos).
 - ↓ Craneofaringioma (supraselar / niños).
 - ↓ Necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan), 25%.



Craneofaringioma

repeMIR

La hemocromatosis puede cursar con hipogonadismo por depósito selectivo de hierro sobre las células gonadotrópicas de la adenohipófisis. Los pacientes varones pueden presentar atrofia testicular y esterilidad. (5+)



MIR 03 (7511): Paciente de 45 años con antecedentes étlicos cuyo padre falleció por enfermedad hepática no alcohólica. Consulta por dolores articulares, encontrándose en la exploración: hepatomegalia, pérdida del vello corporal y atrofia testicular. Entre los datos analíticos destaca: glucosa basal 180 mg/dl, GOT y GTP 3 veces por encima de los valores normales de referencia; HbsAg negativo; Anti-HVC negativo; Fe sérico 210 mcgr/dl (normal: 105 ± 40). ¿Qué determinación confirmaría probablemente el diagnóstico?

1. Anticuerpos anti LKM.
2. La tasa de Uroporfirina en orina.
3. Los niveles séricos de ferritina*.
4. La alfa-feto proteína en plasma.
5. La ceruloplasmina.

MIR 07 (8607): Ante un paciente, con antecedentes de haber recibido hace 5 años radioterapia sobre hipófisis, que llega a Urgencias estuporoso, con presión arterial sistólica de 70 mm Hg, fiebre de 39 °C y con sudoración fría, lo primero que debe hacerse es:

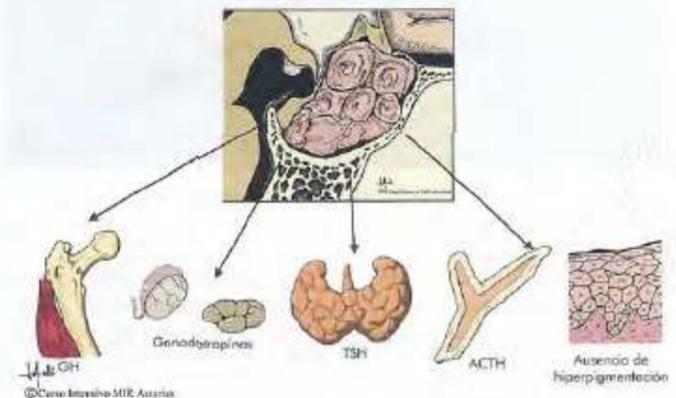
1. Practicar cultivos (hemocultivos, urocultivos) para localizar el foco infeccioso.
2. Realizar un test corto de Nuvacthen (ACTH) intravenoso.
3. Colocar una vía con cloruro sódico al 0,9% e hidrocortisona.
4. Colocar una vía con cloruro sódico al 0,9%, glucosa al 10% e hidrocortisona.*
5. Administrar hidrocortisona y tiroxina.

MIR 10 (9370): Niña de 14 años que consulta por disminución del crecimiento desde hace 2-3 años previamente normal (aporta datos) y que las demás niñas de su edad tienen un mayor desarrollo físico y sexual. Últimamente tiene cefaleas y problemas visuales que nota en clase y al estudiar. No ha tenido la menarquia ni polidipsia o poliuria. Padres con talla normal. Exploración: talla baja situada en -2,1 desviaciones estándar, proporciones corporales normales, poco vello pubiano y desarrollo mamario. La campimetría muestra hemianopsia parcial temporal izquierda. Edad ósea: retraso de 2 años. Analítica general normal. Gonadotropinas (FSH y LH) y estradiol bajos. ¿Cuál le parece la respuesta más idónea?

1. La disminución del crecimiento y desarrollo sexual, edad ósea retrasada, cefalea y alteración visual sugieren déficit hormonal y compromiso del quiasma óptico.*
2. Al ser una niña en edad puberal, lo más probable es que su disminución de crecimiento y retraso sexual sean debidos a un síndrome de Turner.
3. No debe tener un tumor hipotalámico por la ausencia de poliuria y polidipsia. Seguramente tenga retraso constitucional y su problema visual sea de refracción.
4. Un déficit de hormona de crecimiento puede explicar el retraso del desarrollo y estradiol bajo. Valorar si precisa gafas, por sus cefaleas y alteraciones visuales.
5. Podría tener un craneofaringioma, pero sería raro que no hubiera dado síntomas antes. Además, no justificaría las gonadotropinas y estradiol bajos.

4.3. Clínica

- La mayor parte de los enfermos con hipopituitarismo tienen déficit de más de una hormona.
- La clínica suele ser anodina y de aparición lenta (los síntomas no aparecen hasta que se afecta al menos el 90% del lóbulo anterior de la hipófisis).
- Mayor tasa de mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo de largo tiempo de evolución, fundamentalmente por un aumento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (podría relacionarse con el defecto de GH).
- **Diferencia entre el hipopituitarismo de origen hipofisario e hipotalámico es que el segundo de ellos cursa con galactorrea y amenorrea (MIR), al desaparecer el efecto tónico inhibitor ejercido por la dopamina (PIF).**
- Raramente déficit de ADH en una enfermedad hipofisaria primaria. **La deficiencia de ADH es prácticamente diagnóstica de enfermedad hipotalámica o de interrupción alta del tallo hipofisario.**
- **Orden de afectación: GH, LH/FSH, TSH y ACTH (mientras que en la infancia la primera manifestación suele ser el retraso del crecimiento, en los adultos lo es el hipogonadismo).**



REGLA NEMOTÉCNICA

GH → LH-FSH → TSH → ACTH
GILITA



III. HIPÓFISIS

A. DÉFICIT DE GH:

La hormona del crecimiento o GH, es la hormona más abundante de la hipófisis anterior y se expresa desde la vida fetal.

a. EN NIÑOS:

- **Enanismo hipofisario.**
- **Hipoglucemia (2 MIR)** con o sin síntomas.

b. EN ADULTOS:

Las manifestaciones clínicas del déficit de GH en adultos consisten en cambios de la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, junto con alteraciones funcionales cardiovasculares

- **Reducción de la masa corporal magra, incremento de la masa grasa con depósito selectivo de grasa visceral intraabdominal (MIR)** y aumento del índice cintura/cadera.
- **Hiperlipidemia,** disfunción ventricular izquierda, **hipertensión** y ascenso de los niveles plasmáticos de fibrinógeno.
- Disminución del contenido mineral del hueso, con aumento de la incidencia de fracturas.
- Depresión y disminución de la energía y la actividad.

c. EN DIABÉTICOS:

- Disminución de los requerimientos de insulina (fenómeno de Houssay).

B. DÉFICIT DE LH Y FSH:

- La manifestación más frecuente del hipopituitarismo en el adulto es el hipogonadismo.
- **En la mujer se suele manifestar con: infertilidad, disminución de la libido y de las secreciones vaginales, así como con atrofia mamaria**
- **En los varones, la insuficiencia testicular secundaria produce disminución de la libido, esterilidad, pérdida de masa muscular, y disminución del crecimiento de la barba y el vello corporal.**



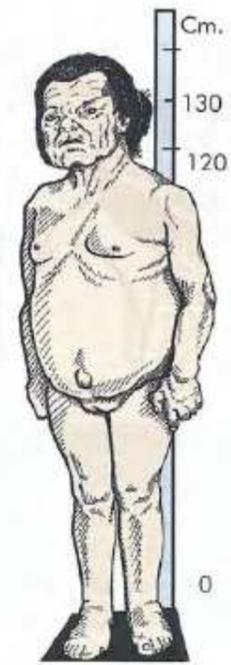
Ausencia de vello axilar por hipopituitarismo.

C. DÉFICIT DE ACTH:

Insuficiencia adrenocortical sin hiperpigmentación (MIR) (para que exista hiperpigmentación debe estar aumentada la ACTH) ni **datos de hipoadosteronismo (MIR)** (la aldosterona no tiene un retrocontrol directo con el eje HPT-HPF).

D. DÉFICIT DE TSH:

- **Hipotiroidismo** sin bocio y clínicamente menos florido que el hipotiroidismo primario.
- **En niños, retraso intelectual y estatural (cretinismo).**



Cretinismo

E. DÉFICIT DE PROLACTINA:

Carece de expresividad clínica, excepto en el postparto, donde existe una **imposibilidad para la lactancia** (primer síntoma del **síndrome de Sheehan** o **hemorragia puerperal**) (2 MIR).



MIR 01 (7052): ¿Cuál de las siguientes manifestaciones clínicas forma parte del síndrome de déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta?

1. Aumento de la grasa abdominal*.
2. Aumento de la masa magra.
3. Disminución del índice cintura-cadera.
4. Piel áspera y descamativa.
5. Disminución de las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol.

MIR 01 (7234): Señale el síntoma o signo que **NO** aparece en la insuficiencia panhipofisaria:

1. Pérdida de vello.
2. Piel seca.
3. Hipotensión.
4. Amenorrea.
5. Hiperpigmentación*.

ENDOCRINOLOGÍA

Los pacientes pueden presentar hiponatremia, ya que el cortisol es necesario para eliminar agua libre.



4.4. Diagnóstico

A. VALORES HORMONALES TRAS ESTÍMULO:

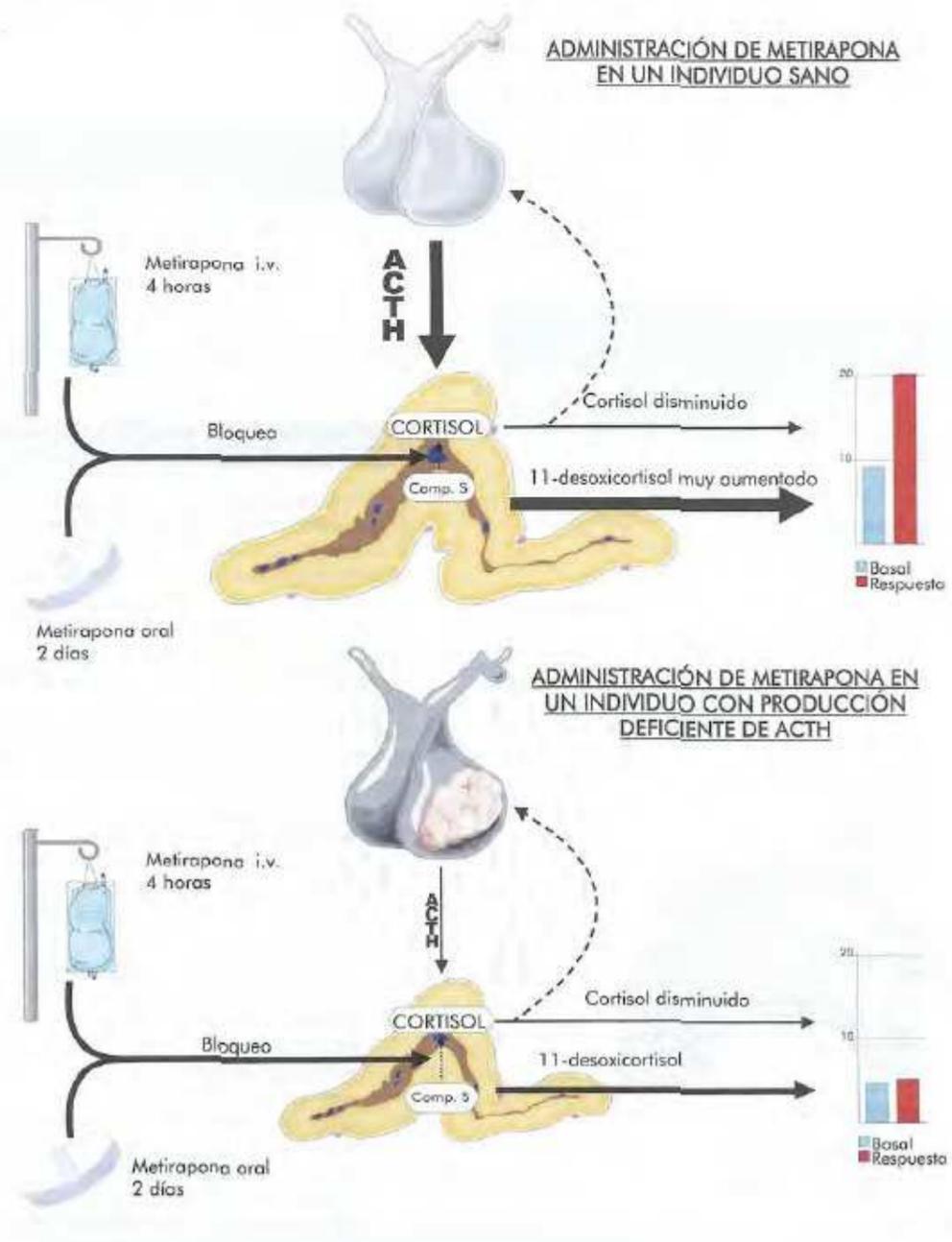
- Estímulo con TRH:** Respuesta de TSH, prolactina o la GH (en caso de sospecha de acromegalia).
- Estímulo con GHRH:** Diferencia déficit hipotalámico/hipofisario de GH.
- Estímulo con L-arginina o L-dopa:** Valora respuesta de GH.
- Estímulo con insulina (prueba de hipoglucemia):**
 - Respuesta de GH (mejor prueba para diagnosticar el déficit de GH siempre y cuando la glucemia descienda por debajo de 40 mg/dl) y de cortisol (prueba más fiable para valorar la reserva de ACTH).
 - Contraindicado si diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, epilepsia y en ancianos; con precaución en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal.
- Estímulo con ACTH (prueba de la cosintropina ACTH 1-24):**
 - Respuesta del cortisol y aldosterona (la ACTH estimula la liberación aguda de aldosterona).
 - Prueba más segura para conocer el estado del eje HPF-suprarrenal (sensibilidad baja).

- Un resultado alterado en esta prueba indica una anomalía en el eje HPF-suprarrenal; una respuesta normal no siempre establece la integridad de dicho eje, ya que una vez que se produce la lesión HPT-HPF la atrofia suprarrenal tarda semanas o meses en establecerse.

f. Test de la metirapona: La metirapona inhibe a la 11-beta-hidroxilasa (enzima encargada de catalizar el paso de 11-desoxicortisol a cortisol). Los metabolitos urinarios del cortisol y del 11-desoxicortisol son los 17-hidroxicorticoides.

- En un **sujeto sano** la administración de metirapona produce: ↓↓ cortisol libre en plasma - activación del eje HPT-HPF - ↑↑ ACTH - estimulación de la síntesis de glucocorticoides - ↑↑ 11-desoxicortisol en plasma y ↑↑ 17-hidroxicorticoides en orina por encima del 100% respecto al valor basal (previa a la administración de metirapona).
- En un **paciente con un hipopituitarismo** la administración de metirapona produce: ↓↓ cortisol libre en plasma - activación del eje HPT-HPF - respuesta inadecuada de ACTH al existir un daño en las células corticotropas de la adenohipófisis - 11-desoxicortisol en plasma y 17-hidroxicorticoides urinarios en valores similares a los basales.

Previamente al test de la metirapona se recomienda realizar una prueba de estímulo con ACTH para conocer el grado de reserva suprarrenal.

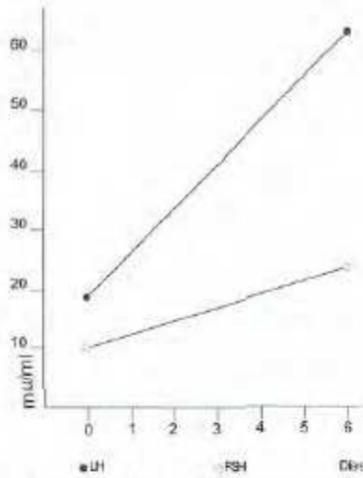




III. Hipófisis

g. **Estímulo con LH-RH:** "Test del luforán". Respuesta de FSH y LH.

h. **Test del clomifeno:** El citrato de clomifeno bloquea los receptores hipotalámicos para los estrógenos (los que regulan el retrocontrol negativo en el eje HPT-HPF-gonadal). El HPT no reconoce la presencia de estradiol en plasma, ↑↑ GnRH, ↑↑ FSH y LH (respuesta normal en un sujeto sano) (MIR).



Respuesta al clomifeno en sujeto sano

EN LA ANOREXIA NERVIOSA:

- La inanición grave, como la que se presenta en personas con anorexia nerviosa, puede originar valores bajos de esteroides gonadales. Es posible que las respuestas de LH y FSH a GnRH estén intactas a pesar de un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico. Niveles normales de GH (o elevados), prolactina y hormonas tiroideas.
- Conservan vello axilar y pubiano.
- **Cursa con amenorrea por desaparición de la secreción pulsátil de GnRH (5 MIR).**



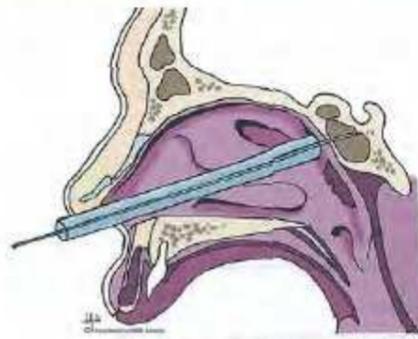
repeMIR

La anorexia nerviosa cursa con amenorrea por desaparición de la secreción pulsátil de GnRH. (5+)

4.5. Tratamiento

A. ELIMINACIÓN DEL TUMOR:

- **Cirugía transesfenoidal (de elección).**
- **Cirugía transfrontal (si expansiones supraselares).**
- **Radioterapia** se puede usar como tratamiento primario de los tumores hipofisarios o paraselares o, lo que es más frecuente como coadyuvante de la cirugía o del tratamiento médico. La radioterapia es el único método efectivo para eliminar cantidades significativas de tejido tumoral residual en los tumores no funcionantes.



Cirugía hipofisaria por vía transesfenoidal

B. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA: POR ORDEN DE ADMINISTRACIÓN (MIR):

a. Sustitución suprarrenal:

- **Prednisona / Hidrocortisona.**
- **Si se prevé una situación de stress se aumenta la dosis.**

ENDOCRINOLOGÍA

- Los pacientes con hipopituitarismo requieren dosis diarias de glucocorticoides más bajas que aquellos con enfermedad de Addison, y además, no precisan sustitución mineralcorticoide.

b. **Sustitución tiroidea:** **Levotiroxina**, de forma lenta y progresiva.

c. Sustitución gonadal:

- **Varón que no desea fertilidad:** Enantato de **testosterona im** (previamente se debe descartar neoplasia prostática) o parches cutáneos de testosterona.
- **Mujer joven que no desea fertilidad:** **Estrógenos conjugados durante 25 días, progesterona en los días 16-25**, parches cutáneos de estradiol en días alternos.
- **Mujer joven o varón joven que desean fertilidad:** **Gn-RH o gonadotropinas dependiendo del nivel de la lesión** (hMG o FSH recombinante para iniciar el crecimiento y maduración del folículo y hCG para inducir la ovulación).
- **Mujer posmenopáusica:** No precisa sustitución.

d. Tratamiento con GH:

- Se ajusta la dosis hasta que los niveles de IGF-1 se mantengan en cifras medias de los límites normales para los controles de la misma edad y sexo.
- **Efectos secundarios:** retención de líquidos proporcional a la dosis, dolores articulares y síndrome del tunel carpiano, mialgias y parestias.
- **Contraindicado** si neoplasia activa, hipertensión intracraneal o diabetes no controlada y retinopatía.

e. El déficit de prolactina no se trata en adultos.

f. Si se asocia **diabetes insípida:** dDAVP (desmopresina).

TRATAMIENTO

El tratamiento por orden alfabético:

Suprarrenales
Tiroideas

El tratamiento = **GILITA** (orden de afectación) pero al revés

5. Adenomas hipofisarios

- Son la **causa más frecuente de los síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto.**
- Suponen el 15% de los tumores intracraneales; 50-80% de tumores hipofisarios.
- Son **tumores benignos originados en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior.**
- Los **carcinomas hipofisarios verdaderos**, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.
- Origen monoclonal (lo cual implica la adquisición de una o varias mutaciones somáticas que les confieren una ventaja selectiva de crecimiento) para la mayor parte de adenomas hipofisarios.
- **Por orden de frecuencia:**
 - ✓ **adenoma lactotrofo (2 MIR).** La **hipersecreción de prolactina** es la anomalía más frecuente debida a trastornos hipotalámico-hipofisarios ya que es la hormona que los adenomas hipofisarios secretan en exceso con mayor frecuencia.
 - ✓ **adenoma no funcionante** (la mayoría proceden de células gonadotropas y secretan subunidades α y β , o en muy raras ocasiones pequeñas cantidades de gonadotropinas intactas)
 - ✓ **adenoma somatotrofo**
 - ✓ **adenoma corticotrofo**
 - ✓ **adenoma mixto GH + prolactina** (predominio de la hiperprolactinemia sobre la acromegalia) (MIR).
 - ✓ **adenomas secretores de TSH.**
 - ✓ La mayoría de los adenomas secretores de gonadotropinas cursan con hipogonadismo (producción de gonadotropinas biológicamente inactivas).





- Principal defecto campimétrico: hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma óptico (5 MIR) de inicio en cuadrantes superiores (2 MIR). La pérdida de percepción del color rojo es un signo precoz de presión en la cintilla óptica.



Cuando un adenoma hipofisario produce un defecto campimétrico (hemianopsia bitemporal) suele ser un macroadenoma que causa aumento de tamaño de la silla turca y presenta expansión supraselar.

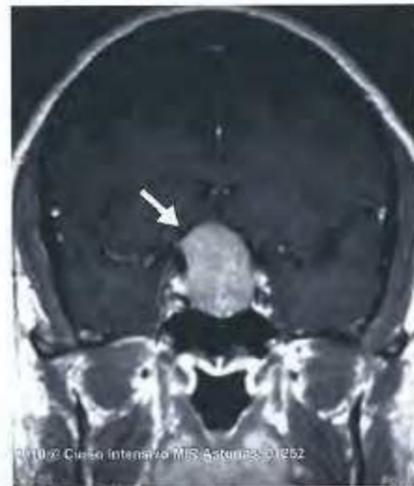
- Extensiones laterales (afectando a seno cavernoso): más frecuentemente afectación del III par (simulando una neuropatía diabética).

MICROADENOMAS: prolactinomas en la mujer y adenomas corticotropos en ambos sexos (MIR).

Suelen ser intraselares y menores 10 mm . 95% mujeres (MIR). 90-95% se mantienen estables o muestran disminución de la prolactina a largo plazo. No producen hipopituitarismo.

MACROADENOMAS: prolactinomas en el varón (MIR), adenoma somatotropo en ambos sexos (MIR), adenomas secretores de hormonas glucoproteicas, adenomas no funcionantes.

Macroadenomas (> 10 mm / igual incidencia en ambos sexos, pero en los varones son más frecuentes los macroadenomas, originan crecimiento silla generalizado.



RMN potenciada en T1 con contraste que muestra una masa sellar y supraselar en relación con un macroadenoma hipofisario.

ONCOCITOMAS: Adenomas hipofisarios no secretores con abundantes mitocondrias, más frecuentes en varones de edad avanzada.

repeMIR

El principal defecto visual de los adenomas hipofisarios es la hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma óptico. (4+)

MIR 01 (7040): El signo inicial más frecuente de un macroadenoma hipofisario no funcionante es:

- Hemianopsia bitemporal*.
- Atrofia óptica.
- Hemianopsia binasal.
- Diabetes insípida.
- Hiperprolactinemia.

MIR 02 (7470): Indique la afirmación **CORRECTA** sobre las meninges:

- El espacio epidural comunica con el cuarto ventrículo por los orificios de Luschka y Magendi.
- Los senos venosos se forman por desdoblamientos de la piamadre.
- La aracnoides está adherida directamente a la tabla interna del cráneo.
- El líquido cefalorraquídeo circula por el espacio subaracnoideo*.
- El espacio subdural se encuentra profundo a la aracnoides.

6. Hiperprolactinemia

6.1. Prolactina

- La prolactina se sintetiza en las células lactotropas, que constituyen el 20% de las que forman la hipófisis anterior;
- Hormona polipeptídica de 199 aminoácidos.
- Se produce aumento de la masa celular lactotrópica hasta el 70% durante los dos últimos trimestres del embarazo y los primeros de la lactancia. Este aumento durante el embarazo está condicionado por el aumento en la producción de estrógenos, siendo éstos a su vez los que inhiben el efecto de la prolactina sobre la mama (MIR).
- El gen de la prolactina está localizado en el cromosoma 6.
- La secreción es pulsátil, con un pico máximo durante la fase del sueño con movimientos oculares rápidos.
- Existen receptores a nivel de glándula mamaria, gónadas, hígado, riñón y suprarrenales.
 - La TRH es un poderoso factor liberador de prolactina igual que el VIP y las vías serotoninérgicas. (2 MIR).
 - La prolactina se depura a través del hígado (75%) y del riñón (25%) y su vida media de desaparición del plasma es de alrededor de 50 minutos.
 - Los niveles séricos de prolactina aumentan tras el ejercicio, anestesia general, IAM, y otras formas de estrés agudo. Se eleva durante el embarazo y disminuye rápidamente en las dos semanas siguientes al parto. Si se inicia la lactancia, los niveles basales de PRL permanecen elevados.
 - La PRL es la única de las hormonas hipofisarias en la que el mecanismo de control central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL por la dopamina.
 - Los niveles séricos normales de PRL del adulto son de 10 a 25 µg/L en la mujer y de 10-20 µg/L en el varón.
 - El receptor de la PRL es un miembro de la familia de receptores citosina de tipo I de la que también forman parte los receptores de GH y de la IL-6.

repeMIR

El factor inhibidor de la prolactina o PIF se identifica con la Dopamina. (3+)

ACCIONES de la PROLACTINA:

- Fundamental para la lactancia (MIR), (induciendo y manteniendo la producción de leche)
- Reduce la función reproductora e inhibe el deseo sexual (suprime la secreción de GnRH y altera la síntesis hormonal gonadal en ambos sexos). Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y hacer que no se vea interrumpida por un embarazo.
- Aumenta la absorción intestinal de calcio, moviliza el calcio del hueso, eleva los ácidos biliares y estimula el crecimiento de las células β del páncreas.



©Curso Intensivo MIR Asturias

La prolactina es una hormona fundamental para la lactancia materna

FACTORES QUE INHIBEN LA SECRECIÓN DE PRL

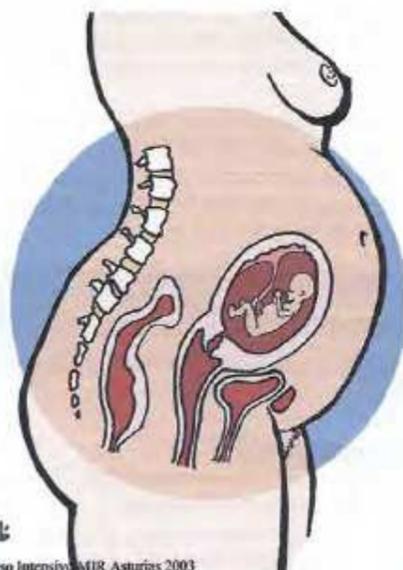
- ↓ Sobrecarga acuosa, L-Dopa y agentes dopaminérgicos, glucocorticoides, hormona tiroidea, nomifensina, metisergida, naloxona.

6.2. Etiología de la hiperprolactinemia

- ✓ La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente tanto en varones como en mujeres.
- ✓ Los adenomas hipofisarios secretores de PRL son la causa más frecuente de elevación de los niveles de prolactina por encima de 100 µg/L.

HIPERPROLACTINEMIA FISIOLÓGICA:

- Embarazo (causa más frecuente) y la lactancia.
- Otras causas: recién nacido (hasta las 2-4 semanas de vida), estimulación del pezón (reflejo de Ferguson-Harris), las intervenciones quirúrgicas menores, las relaciones sexuales, estrés agudo, la ingesta de comida, ejercicio.
- La hiperprolactinemia que acompaña al sueño vuelve a la normalidad en la hora siguiente al despertar.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La gestación es la causa más frecuente de hiperprolactinemia fisiológica

HIPERPROLACTINEMIA PATOLÓGICA:

A. FÁRMACOS (CAUSA MÁS FRECUENTE): GENERALMENTE INFERIOR A 100 µG/L.

- a. Antagonistas de receptores dopaminérgicos: Fenotiacinas (clorpromacina, perfenacina), butirofenonas (haloperidol) (MIR), benzamidas (metoclopramida (2 MIR) y sulpiride), tioxantenos.
- b. Fármacos que producen depleción dopamínica: Reserpina y α-metildopa (inhibe la síntesis de dopamina).

- c. Fármacos con acción directa sobre las células lactotropas: TRH, estrógenos a altas dosis (no los anticonceptivos orales que contienen dosis reducidas de estrógenos).
- d. Otras: antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina), anti-depresivos tricíclicos (amoxapina, amitriptilina, imipramina), fluoxetina, benzodiazepinas, antiandrógenos (acetato de ciproterona), opiáceos (MIR) (morfina), cocaína (a largo plazo) (MIR), verapamilo (bloquea la liberación de dopamina), metil dopa (inhibe la síntesis de dopamina).

B. LESIONES HIPOTALÁMICAS O DEL TALLO: GENERALMENTE INFERIOR A 100 µG/L.

- ✓ a. Tumores.
- ✓ b. Enfermedades granulomatosas.
- ✓ c. Irradiación craneal.
- ✓ d. Otras (sección quirúrgica del tallo (MIR), silla turca vacía (2 MIR)).

C. LESIONES HIPOFISARIAS:

a. Adenomas lactotropos o mixtos.

b. Adenomas cromóforos no funcionantes que produzcan distorsión del tallo hipofisario.

c. Otros: Germinoma intraselar, hipofisitis linfocitaria (relacionada con el embarazo).

D. OTRAS CAUSAS:

a. Hipotiroidismo primario (MIR) (se deben realizar pruebas de función tiroidea a todos los pacientes con hiperprolactinemia).

b. Insuficiencia renal crónica (MIR) (disminución del aclaramiento plasmático de prolactina).

c. Cirrosis (MIR) (mecanismo desconocido).

d. Lesiones irritativas de la pared torácica: Herpes zoster, traumatismos y quemaduras, dermatitis alérgica, mastectomía, mamoplastia, enfermedad fibroquística, toracotomía.

e. Producción ectópica de PRL (raro): carcinoma broncogénico, hipemefroma.

f. Otras causas: Pseudotumor cerebral, síndrome de Stein-Leventhal, convulsiones, insuficiencia suprarrenal primaria (raro).

g. Anticuerpos antiprolactina (sugerido por la presencia de menstruación normal en una mujer con nivel sérico de prolactina > 100 ng/dL).

h. Hiperprolactinemia idiopática.



©Curso Intensivo MIR Asturias

Los fármacos suponen la causa más frecuente de hiperprolactinemia patológica

MIR 05 (7829): En relación a la hiperprolactinemia, señalar la opción correcta:

1. La causa más frecuente es la medicamentosa*.
2. El tratamiento de elección en el prolactinoma es la resección transesfenoidal.
3. No afecta a pacientes varones.
4. Dentro de los tumores hipofisarios, el prolactinoma es una afectación poco frecuente.
5. Los anticonceptivos orales no alteran los niveles de prolactina en sangre.



6.3. Clínica de la hiperprolactinemia

A. MUJER:



- Galactorrea y/o oligo-amenorrea (5 MIR) (galactorrea + amenorrea = hiperprolactinemia en 75% de casos). Los síntomas fundamentales son: **amenorrea, galactorrea e infertilidad.**
- Si la hiperprolactinemia se desarrolla antes de la menarquía, el resultado es una amenorrea primaria.
- **Disminución de la libido** y de la frecuencia de la actividad sexual (por inhibición de la liberación hipotalámica de GnRH) (2 MIR).
- Aumento de peso e hirsutismo leve.
- Los prolactinomas suelen presentarse en mujeres en edad fértil (MIR). Aumentan de tamaño durante el embarazo (15% de prolactinomas se diagnostican durante el puerperio); la aparición de síntomas suele ser durante el primer trimestre de gestación.
- 1/3 de pacientes con "amenorrea postpildora" presentan prolactinoma (MIR).
- La hipersecreción hipofisaria de prolactina puede producir **aumento de la silla turca** (por el tumor responsable de la hipersecreción, localizado dentro de la silla turca, intraselar),



2011 © Curso Intensivo MIR Asturias, 09730

La radiografía lateral de cráneo muestra un aumento de la silla turca, hallazgo habitual en macroprolactinoma siendo el estudio de imagen más útil para el diagnóstico la RM con gadolinio.

MIR 12 (9826): Entre las causas posibles de galactorrea se encuentran las siguientes, EXCEPTO:

1. Adenoma hipofisario.
2. **Hipertiroidismo***
3. Tratamiento con paroxetina.
4. Tratamiento con antagonistas del calcio.
5. Producción ectópica de prolactina por un carcinoma broncogénico.

Pregunta vinculada a la imagen nº10

MIR 11 (9548): Una paciente de 40 años solicita un tratamiento de fertilidad por no poder quedarse embarazada. En la anamnesis refiere **cefaleas frecuentes y alteraciones visuales progresivas**. En el estudio se solicita entre otras pruebas una radiografía de cráneo. ¿Qué alteración observa en la imagen radiológica?:



2011 © Curso Intensivo MIR Asturias, 09730

Imagen 10

1. Hipoplasia de la base del cráneo.
2. **Aumento de tamaño de la silla turca.***
3. Lesión osteolítica.
4. Lesión proliferativa osteoblástica.
5. Imagen en "sal y pimienta".

B. VARÓN:



Clínica 10-15 años más tardía que en la mujer (en el momento de la presentación, los tumores tienden a ser mayores en los varones, posiblemente porque las manifestaciones de hipogonadismo son menos evidentes que en las mujeres).

- **Clinica local por compresión (cefalea, déficits campimétricos).**
- **Impotencia (2 MIR)** y disminución de la libido (más del 60% presentan una testosterona plasmática baja) (MIR).
- Oligospermia.
- **Menos frecuentemente galactorrea (2 MIR).**

C. SÍNDROMES QUE CURSAN CON HIPERPROLACTINEMIA:

a. **SD. CHIARI-FROMMEL:** Galactorrea-amenorrea persistente más allá de 6 meses postparto, en ausencia de lactancia o tumor hipofisario.

b. **SD. FORBES-ALBRIGHT:** Galactorrea-amenorrea asociada con adenoma hipofisario secretor de prolactina.



repeMIR

La hiperprolactinemia en las mujeres cursa con galactorrea y/o oligomenorrea. (5+)



6.4. Diagnóstico de hiperprolactinemia

A. ANALÍTICA:

a. **Cifras matutinas basales de prolactina en ayunas con 90' de reposo previo (MIR):** Buena correlación entre la prolactina basal y el tamaño del tumor (seguimiento terapéutico). Valores normales $< 20 \mu\text{g/L}$

- Los valores $> 100 \mu\text{g/L}$ suelen corresponder a macroadenomas.
- Los valores $< 100 \mu\text{g/L}$ pueden deberse a microadenomas, lesiones de la silla turca que disminuyan la inhibición de la dopamina o a causas no neoplásicas de hiperprolactinemia.
- Como la **secreción es pulsátil** y algunos pacientes tienen valores muy variables, cuando hay un alto índice de sospecha clínica, conviene hacer varias determinaciones en distintas ocasiones (diluir muestra).

Se observa una importante elevación de la prolactina tras 1 hora después de la ingestión de comida en las personas normales y en las mujeres embarazadas, pero no en los pacientes con prolactinoma, sin que exista una explicación clara.

b. Pruebas dinámicas:

- Ninguna prueba de supresión se ha mostrado útil para diferenciar las diferentes causas de hiperprolactinemia.
- Aunque no posee valor diagnóstico, los pacientes con prolactinoma presentan una respuesta mínima o nula de prolactina al estímulo con TRH, en comparación con el aumento normal \geq al 200% y con la respuesta intermedia de los pacientes con enfermedad hipotalámica o tratados con bloqueantes de la dopamina.

c. **Gonadotropinas basales:** Disminuidas por la acción antigonaotropina de la prolactina (MIR).

B. PRUEBAS DE IMAGEN

a. **Rx lateral de cráneo y tomografías de silla turca:** Poco valor para microadenomas (MIR).

b. **RNM con gadolinio:** Exploración más útil.

MIR 00 FAMILIA (6590): Un hombre de 40 años refiere astenia e impotencia coeundi. En la analítica, presenta una prolactina sanguínea en niveles diez veces por encima de los límites normales superiores. En la resonancia magnética se evidencia un tumor hipofisario. Los niveles de LH, FSH y testosterona más probables serán:

1. Niveles elevados de LH y FSH, niveles bajos de testosterona.
2. **Niveles bajos de LH, FSH y testosterona***.
3. Niveles bajos de LH y FSH, normales de testosterona.
4. Niveles elevados de LH, FSH y testosterona.
5. Niveles elevados de LH y bajos de FSH y testosterona.

MIR 01 (7053): Mujer de 40 años, con antecedentes de digestiones pesadas, por lo que toma habitualmente metoclopramida y omeprazol. En los últimos 5 años había tomado de forma ininterrumpida anticonceptivos orales hasta hace 7 meses que los suspendió y desde entonces está amenorreica. Previamente sus menstruaciones habían sido siempre regulares, había quedado embarazada con facilidad hacia 14 y 10 años, y había dado lactancia materna durante 4 meses con sus dos hijos. ¿Qué actitud inicial considera más correcta para investigar la amenorrea de esta mujer?

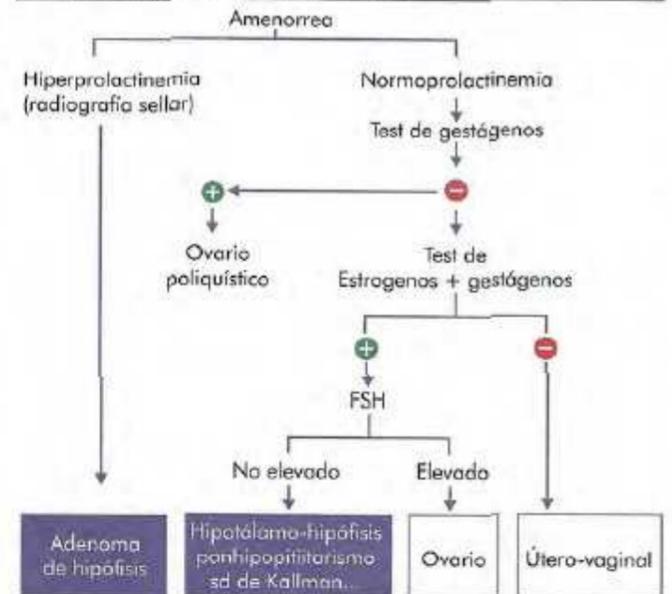
1. Solicitar una determinación en sangre de TSH tras TRH.
2. Solicitar una resonancia magnética nuclear de la hipófisis.
3. Solicitar una prueba de estimulación de LH, FSH tras GnRH.
4. No procede investigar la amenorrea, ya que su duración es menor a los 12 meses.
5. **Suspender todo tipo de medicación y solicitar una determinación de prolactina*.**

Pregunta vinculada a la imagen nº10

MIR 11 (9549): ¿Qué determinación solicitaria para confirmar el diagnóstico?

1. Inmunolectroforesis sérica.
2. Niveles séricos de paratohormona.
3. Niveles séricos de fosfatasa alcalina total y de la fracción ósea.
4. **Niveles séricos de prolactina*.**
5. Estudio cromosómico.

6.5. Diagnóstico diferencial



MIR 03 (7672): Una mujer de 21 años presenta una amenorrea secundaria. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas (LH y FSH) son inferiores a 10 mIU/ml . Los niveles de Prolactina y de Hormona Tiroestimulante (TSH) son normales. La paciente no menstrúa tras la administración de progestágeno, pero sí lo hace al administrar un estrógeno junto con un progestágeno. ¿Cuál de los diagnósticos que a continuación se relacionan es el más correcto?

1. Síndrome de ovario poliquístico.
2. Fallo ovárico autoinmune.
3. **Tumor hipotalámico o hipofisario*.**
4. Síndrome de déficit congénito de hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-Rh).
5. Disgenesia gonadal.

6.6. Tratamiento de la hiperprolactinemia

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de su causa. Sin embargo, sea cual sea la etiología, el tratamiento debe ir dirigido a normalizar los valores de PRL para aliviar sus efectos supresores de la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad mineral del hueso.

A. OPCIONES TERAPÉUTICAS

1. TRATAMIENTO MÉDICO:

I. a.- BROMOCRIPTINA: (MIR)

- Agonista de receptores dopaminérgicos D_2 (MIR).
- Reduce la concentración de prolactina en el 70% de pacientes con hiperprolactinemia tumoral, e incluso reduce la masa tumoral en un 40% de pacientes con macroprolactinoma.
- La cefalea y las alteraciones del campo visual suelen mejorar a los pocos días del inicio del tratamiento; la mejoría de la función sexual requiere varias semanas de tratamiento.
- El tratamiento a largo plazo (> 2 años) permite reducir, aunque rara vez eliminar la dosis de bromocriptina.
- Su empleo durante el embarazo no se acompaña de mayor riesgo de anomalías congénitas o fetopatía.



- **Efectos secundarios:** náuseas y vómitos (MIR), hipotensión ortostática (MIR), estreñimiento, congestión nasal, sequedad de boca, pesadillas, insomnio, vértigo y livedo reticularis (MIR).
- Se recomienda comenzar por la noche y mejor con el paciente en la cama, iniciando el tratamiento con dosis pequeñas e incrementándolas poco a poco. En aquellas pacientes con intolerancia oral a la bromocriptina se puede utilizar la vía vaginal.
- Utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (MIR).

1.b. **CABERGOLINA:** derivada de la ergolina (agonista dopaminérgico de acción prolongada que tiene gran afinidad por el receptor D2, es más moderno y tiene semivida más larga).

Este fármaco suprime con eficacia a la PRL durante más de 14 días después de una dosis oral única, e induce disminución del prolactinoma en casi todos los pacientes.

Logra normalizar la concentración de prolactina y la función gonadal en cerca del 80% de los pacientes con microadenoma; la galactorrea mejora o se resuelve en cerca del 90% de ellos.

La cabergolina puede ser útil en pacientes resistentes a la bromocriptina y provoca menos efectos adversos. **NO ha sido aprobada para el tratamiento del prolactinoma si la mujer quiere quedarse embarazada**

1.c. Otros: mesilato de pergolida, lisurida y quinagolida.

2. **CIRUGÍA:** las indicaciones para la extirpación quirúrgica son la resistencia a la intolerancia a la dopamina y presencia de un macroadenoma infiltrante que provoca alteraciones visuales y no responde al tratamiento farmacológico.

Preferiblemente por vía transesfenoidal. El tratamiento exitoso es más probable en mujeres con concentraciones basales de PRL menores de 200 ng/ml y amenorrea de duración menor de 5 años.

Alta tasa de recidivas (> 50% a largo plazo en los macroadenomas).

3. **RADIOTERAPIA:** COADYUVANTE de la cirugía o del tratamiento médico.

Se reserva para personas con macroadenomas secretores de PRL que tienen hiperprolactinemia persistente por falta de respuesta a los intentos de control con cirugía o con agonistas de la dopamina administrados a dosis máximas.

B. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

a. MICROPROLACTINOMA:

- **MUJERES:** Se indica tratamiento si:
 - Deseo de embarazo (2 MIR).
 - Disminución de la libido o galactorrea molesta (MIR).
 - Presencia de amenorrea (MIR) (debido al alto riesgo de osteoporosis), acné o hirsutismo.
- **VARONES:** Se indica tratamiento si:
 - Hipogonadismo (por el riesgo de osteoporosis).
 - Disminución de la potencia sexual o de la libido.
 - Esterilidad.

TRATAMIENTO MÉDICO: BROMOCRIPTINA O CABERGOLINA de primera elección (3 MIR). Cirugía en aquellos casos que no toleren o rechacen el tratamiento médico. El riesgo de hipopituitarismo convierte a la radioterapia en la 4ª opción de tratamiento tras el tratamiento médico, la cirugía y la abstención terapéutica.

b. MACROPROLACTINOMA: La mayor parte precisan tratamiento para prevenir o revertir los efectos secundarios del crecimiento tumoral.

- Tratamiento médico como tratamiento inicial (MIR), considerando cirugía/radioterapia en aquellos pacientes con hiperprolactinemia persistente sintomática o con alteraciones visuales que no responden rápidamente al tratamiento médico.

- Tras la cirugía se suele requerir el empleo de bromocriptina durante largos periodos de tiempo.

En los macroadenomas, antes de iniciar tratamiento farmacológico con agonistas de la dopamina se debe realizar una exploración de los campos visuales.

c. TRATAMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN:

- ✓ La hipófisis aumenta de tamaño durante la gestación debido a los efectos estimuladores de los estrógenos y quizá a los de otros factores de crecimiento.
- ✓ El 5% de los microadenomas aumentan de tamaño de forma significativa, porcentaje que se eleva a 15-30% en el caso de los macroadenomas.
- ✓ Las mujeres que toman bromocriptina y desean el embarazo deben usar anticoncepción mecánica durante 3 ciclos menstruales regulares para preparar el momento de la concepción.
- ✓ Antes de la gestación se inicia tratamiento médico para normalizar la prolactina y reducir el tamaño tumoral
- ✓ Cuando se confirma el embarazo, debe interrumpirse el uso de la bromocriptina y se procede a hacer determinaciones seriadas de los niveles de PRL, sobre todo en caso de aparición de cefaleas o síntomas visuales.
- ✓ Ante la aparición de complicaciones por expansión tumoral se aconseja reiniciar tratamiento médico más que cirugía.
- ✓ Como la cabergolina es un fármaco de acción prolongada con afinidad elevada por el receptor D2, no ha sido aprobado para las pacientes que deseen quedarse embarazadas.

33 repeMIR

La hiperprolactinemia y el prolactinoma se tratan, de primera elección con fármacos: bromocriptina, cabergolina. (3+)

MIR 02 (7311): Mujer de 38 años de edad que consulta por amenorrea secundaria de 3 años de evolución. La concentración de prolactina es de 130 ng/ml (normal hasta 20 ng/ml). **RNM detecta macrotumor** de 2,8 cm de diámetro con expansión lateral izquierda. **No alteraciones visuales.** ¿Cuál sería el **tratamiento de elección?**

1. Cirugía por tratarse de un macrotumor.
2. Radioterapia hipofisaria.
3. Radioterapia hipofisaria previa a cirugía.
4. **Tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos*.**
5. Somatostatina subcutánea previa a cirugía.

MIR 07 (8612): Si una mujer de 35 años consulta por presentar un microprolactinoma de 9 mm, podremos decirle que:

1. **Si permanece asintomática y no presenta deseo gestacional no requiere tratamiento.***
2. Si permanece asintomática no requiere tratamiento ni seguimiento/observación.
3. Aún estando asintomática debe iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
4. El tratamiento quirúrgico es recomendable de entrada en lesiones próximas a los 10 mm.
5. Si presenta síntomas, la radioterapia es una alternativa de tratamiento dado que se normalizan las cifras de prolactina en un 80% de los casos

MIR 09 (9132): Mujer de 58 años diagnosticada de microprolactinoma a raíz de estudio radiológico cerebral por otro motivo. No consume ningún fármaco. **Amenorrea de 6 años de evolución**, no otra clínica. Concentraciones de prolactina entre 150-200 ng/ml (normal < 20), resto de función hipofisaria normal. ¿Qué medida se debería adoptar?:

1. Análogos de somatostatina.
2. Agonistas dopaminérgicos.
3. Cirugía transesfenoidal.
4. Radioterapia hipofisaria.
5. **Seguimiento periódico sin tratamiento.**



7. Acromegalia

7.1. GH o Somatotropina

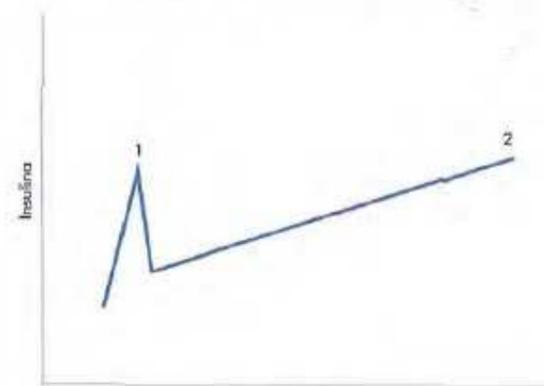
- Gen de la GH en 17q22 .GH = 191 aminoácidos.
- Estructura similar al lactógeno placentario (somatotropina coriónica humana ó HCS), también codificado en el cromosoma 17.
- El desarrollo somatotrofo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula.
- **Liberación pulsátil** (más evidente en el sexo masculino), alcanzándose los niveles máximos al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye con la edad.
- **Estimula indirectamente el cartilago de crecimiento a través de las somatomedinas (SM) o factores de crecimiento insulinoide (IGF), sintetizadas fundamentalmente en el hígado (MIR):**
 - **SM-C o IGF-I** somatomedina más importante para el crecimiento postnatal (durante los periodos pre y neonatal el crecimiento es independiente de la GH).
 - **La concentración de SM-C se mantiene relativamente constante a lo largo de las 24 horas**, a diferencia de los niveles variables de GH.
- Los niveles de IGF-I dependen del estado nutricional, disminuyendo en los estados de desnutrición.

| | GH | IGF-I/IGFBP-3 | IGF-II |
|------------------|----|---------------|--------|
| Acromegalia | ↑ | ↑ | → |
| Hipopituitarismo | ↓ | ↓ | ↓ |

IGFBP-3 (proteína plasmática transportadora del IGF-I)

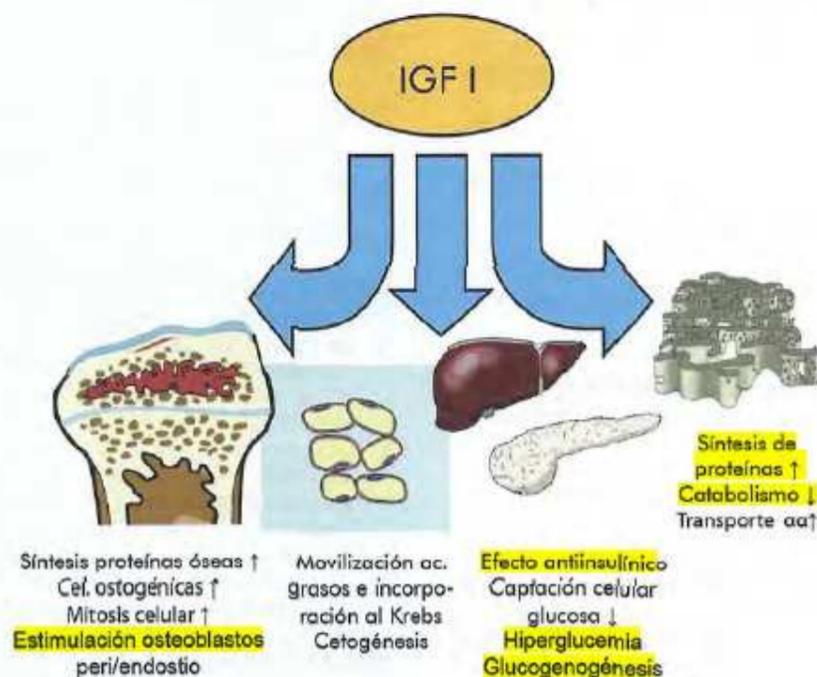
- **ACCIONES METABÓLICAS DE LA GH:**
 - Hidratos de carbono: Efecto sobre la secreción de insulina

- Acción insulínica a corto plazo: favorece la liberación de insulina actuando directamente sobre la célula beta del páncreas.
- Efecto antiinsulínico a largo plazo (condiciona un estado de insulinoresistencia con disminución de la captación y utilización de la glucosa → el organismo se ve obligado a incrementar la secreción de insulina para vencer dicha insulinoresistencia). Este efecto se relaciona con el "fenómeno del amanecer" en pacientes diabéticos.



1.- Efecto estimulante directo sobre la célula beta
2.- Estimulación tardía y persistente (secundaria al trastorno en la utilización de hidratos de carbono)

- **Proteínas:** Aumento de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, con intensa retención hídrica.
- **Grasas:** Aumento de la lipólisis a través del incremento de los niveles de ácidos grasos circulantes, reduciendo la masa epiloica y favoreciendo la producción de masa corporal magra.
- **Otras:** Retención de sodio, agua, potasio, cloro y fósforo. *Pese a aumentar la absorción de calcio, produce hipercalcemia.*



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

ENDOCRINOLOGÍA

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH:

La mayor parte de los factores que estimulan la liberación de GH son más potentes en la mujer que en el varón como consecuencia de un efecto mediado por los estrógenos. Esta razón justifica así mismo que la secreción total de GH en 24 horas (y la concentración de IGF-1) sean mayores en la mujer.





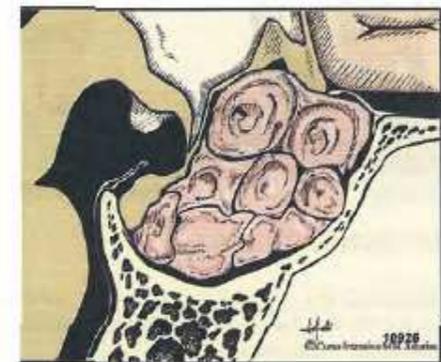
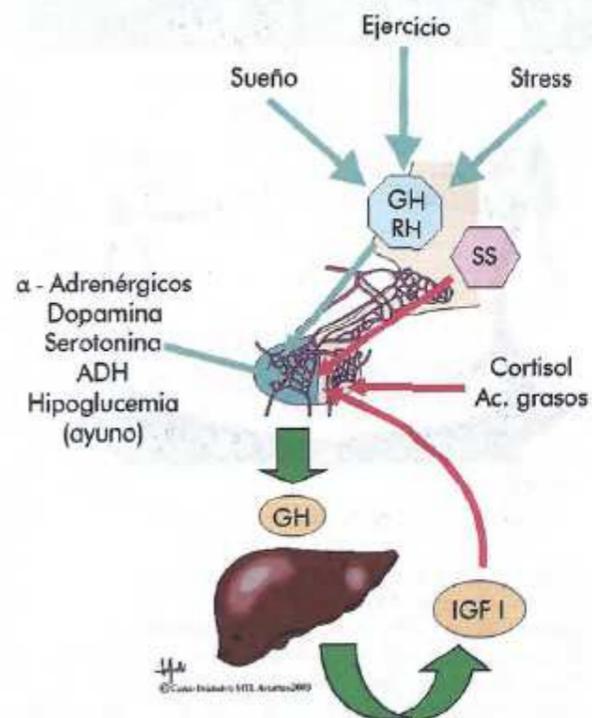
| AGENTE | ESTIMULACIÓN | INHIBICIÓN |
|---------------|--|--|
| FACTORES HPT. | GRH (MIR) | Somatostatina (MIR) |
| AMINAS | Estímulos alfa-2-adrenérgicos (noradrenalina, clonidina) Beta-bloqueantes (propranolol) Estímulos dopaminérgicos (L-Dopa, bromocriptina (MIR), apomorfina) Estimulantes serotoninérgicos (L-Triptófano) | Bloqueantes alfa-2-adrenérgicos (yohimbina) Estímulos beta-adrenérgicos Bloqueantes de la dopamina (clorpromacina) Bloqueantes de la serotonina (metisergida, ciproheptadina) |
| HORMONAS | Disminución SM-C Estrógenos Vasopresina Glucagón** | Aumento SM-C Gestágenos Glucocorticoides* |
| NUTRIENTES | Hipoglucemia*** Disminución de ácidos grasos libres Aminoácidos (arginina)** | Hiperoglucemia**** Aumento de ácidos grasos libres |
| OTROS | Ejercicio*** (MIR) Estrés*** Sueño** (MIR) Estímulos muscarínicos colinérgicos (piridostigmina) | Antagonistas muscarínicos colinérgicos (atropina) |

*De forma aguda, los glucocorticoides estimulan la liberación de GH.

**Probablemente mediado por estimulación alfa-adrenérgica.

***Probablemente mediada por estimulación colinérgica.

****Paradójicamente, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentan concentraciones elevadas de GH.



Macroadenoma productor de GH



RMN potenciada en T1 con contraste que muestra una masa sellar y suprasellar en relación con un macroadenoma hipofisario.

7.2. Acromegalia

A. ETIOLOGÍA:

- La causa más frecuente de la hipersecreción de GH son los adenomas de las células somatotropas.
- Origen hipofisario de novo (80-90%): Macroadenoma (MIR).
- Los adenomas hipofisarios secretores de GH son los segundos en frecuencia después de los prolactinomas.
- La causa más frecuente de acromegalia secundaria a un exceso de GHRH es un tumor carcinóide torácico o abdominal.



RECORDEMOS

En los acromegálicos todo es **GRANDE**, hasta los tumores



B. FISIOPATOLOGÍA

- Persiste el ritmo pulsátil, aunque con patrón anormal (se pierde el pico del sueño).
- Entre picos, la GH no suele descender a valores normales.

C. EPIDEMIOLOGÍA

- Edad media de diagnóstico: 40 años (hombres), 45 años (mujeres).
- Igual frecuencia en mujeres que en hombres.
- La duración de los síntomas por lo común es de 5 a 10 años antes de que se establezca el diagnóstico.

D. CLÍNICA

a. SÍNTOMAS Y SIGNOS LOCALES:

cefalea, hemianopsia bitemporal, rinorrea (expansión inferior) o afectación de los pares craneales IV ó VI (expansión lateral afectando al seno cavernoso).



Cefalea



Hemianopsia bitemporal



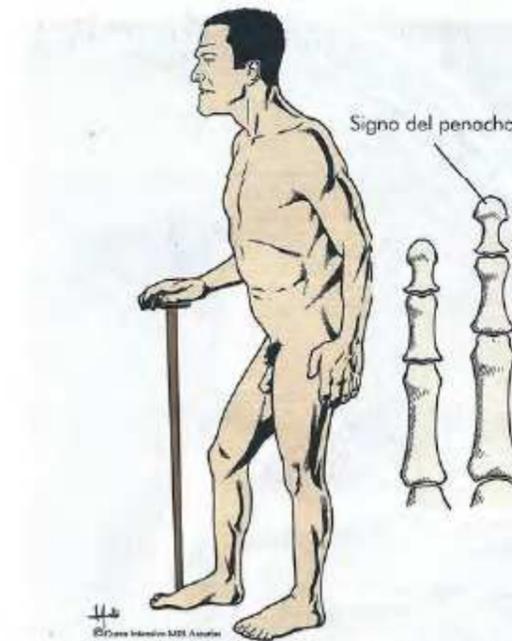
Manos en pala por acromegalia



Aspecto tosco de las manos con dedos ensanchados y robustos en un paciente con acromegalia.

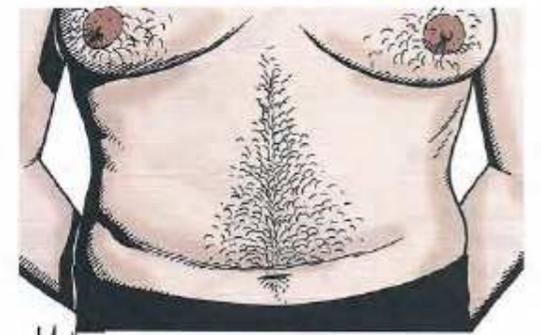
b. SÍNTOMAS Y SIGNOS GENERALES:

1. MANIFESTACIONES GENERALES: Fatiga, intolerancia al calor (aumento del metabolismo basal), aumento de peso, voz "cavernosa", visceromegalia.



Signo del penacho

Aspecto "tosco" del acromegálico con crecimiento de partes acras



Hirsutismo

3. APARATO DIGESTIVO: Prognatismo y diastema entre los incisivos inferiores. Macroglosia. Dolor abdominal. Hernia inguinal. Mayor incidencia de pólipos intestinales (posiblemente asociados con un aumento en la prevalencia del cáncer de colon) (MIR). Se debe vigilar la aparición de pólipos y cáncer de colon en los pacientes > de 50 años, en los que tienen una acromegalia de más de 10 años de evolución y en los que presentan más de 3 fibromas cutáneos.



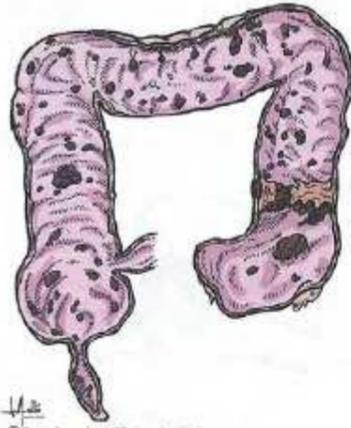
Macroglosia por acromegalia



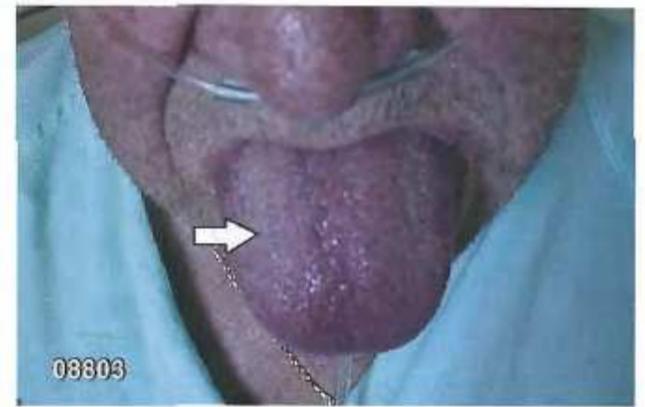
Hernia inguinal

ENDOCRINOLOGÍA

2. PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO: Aumento de los tejidos blandos y posteriormente de las partes distales del esqueleto (signo más frecuente y precoz). Piel engrosada con aumento de los pliegues cutáneos. Hiperhidrosis (MIR) con olor especialmente intenso y seborrea facial. Hiperpigmentación cutánea (MIR). Acantosis nigricans, hirsutismo (MIR), fibromas péndulos cutáneos.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2018
Poliposis colónica



Macroglosia

5. **APARATO CARDIOVASCULAR:** Consecuencia clínica más importante del exceso de GH: **Cardiomegalia, Cardiopatía isquémica**, miocardiopatía con arritmias, hipertrofia ventricular izquierda. **Hipertensión arterial (30%)**. Aneurismas.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00759

Estudio gastroduodenal que muestra una hernia inguinal de un asa de intestino rellena de contraste.



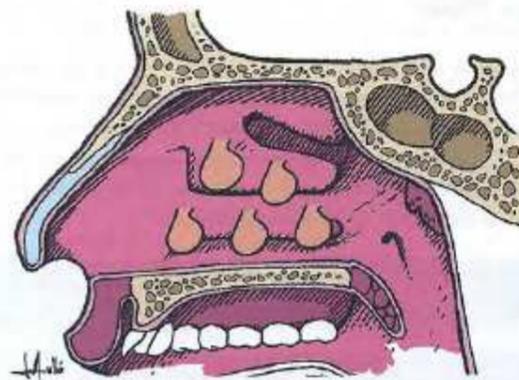
©Curso Intensivo MIR Asturias
Cardiopatía isquémica

Hipertensión arterial



Colonoscopia que muestra pólipos en colon

4. **APARATO RESPIRATORIO:** Apnea obstructiva del sueño, Poliposis nasal.

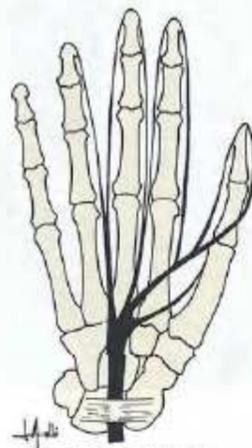


©Curso Intensivo MIR Asturias
Poliposis



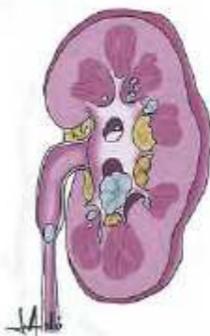
©Curso Intensivo MIR Asturias
Aneurismas

6. **SISTEMA NERVIOSO:** Síndrome del túnel carpiano por **compresión del nervio mediano (4 MIR)**. Compresión de raíces vertebrales.



Síndrome del túnel carpiano

- 7. **SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO:** Aumento de la fuerza e hipertrofia muscular, pero a largo plazo debilidad muscular proximal y astenia. "Artropatía acromegálica" en casos de larga evolución. Cifosis dorsal. **Ensamblamiento de las falanges distales ("signo del penacho")**. Aumento del número de sesamoideos.
- 8. **SISTEMA RESPIRATORIO:** Hasta el 60% de los enfermos presentan obstrucción de las vías respiratorias altas con **apnea del sueño**, debida tanto a la hipertrofia de los tejidos blandos de la región laríngea como a una alteración funcional central del sueño.
- 9. **APARATO GENITO-URINARIO:** Cálculos renales (20%). Oligomenorrea (con o sin hiperprolactinemia), disminución de la libido, impotencia.



Nefritis



20110 © Curso Intensivo MIR Asturias. 00287

Radiografía AP de abdomen, que muestra una imagen hiperdensa sobre el psoas derecho, compatible con una litiasis ureteral.

ENDOCRINOLOGÍA

- 10. **SISTEMA ENDOCRINO:** **Hiperprolactinemia (50%)**. **Intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus (MIR) (25%)**. La mayoría de los pacientes no toleran la sobrecarga de glucosa, ya que, la GH contrarresta la acción de la insulina. Bocio (multinodular no tóxico; tóxico en el 3-7%).

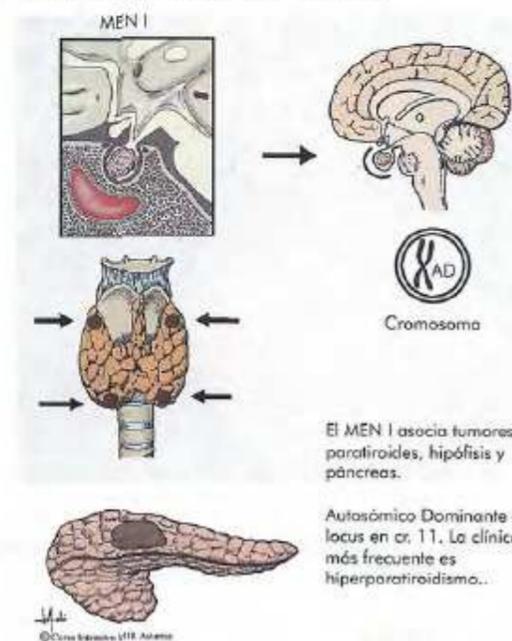


Hiperprolactinemia (galactorrea)



Bocio multinodular

- 11. **MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS:** Secundarias a los cambios morfológicos.
- 12. **NEOPLASIAS ASOCIADAS:** Raramente se asocia a MEN I (MIR), fibromas de mama o uterinos.



En el paciente acromegálico la mortalidad global se triplica a causa, fundamentalmente, de los trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares, neoplasias malignas y enfermedades respiratorias (MIR). A menos que se controle la concentración de GH, la supervivencia disminuye una media de 10 años en relación con la de la población de la misma edad.

repeMIR

El síndrome del túnel carpiano se produce como consecuencia de una compresión del nervio mediano (frecuente en acromegalia, hipotiroidismo y diabetes mellitus). (4+)





MIR 02 (7313): La acromegalia puede formar parte de:

1. Síndrome de Nelson.
2. Síndrome de Turner.
3. Neoplasias endocrinas múltiples I (Men I).*
4. Neoplasias endocrinas múltiples II (Men II).
5. Síndrome poliglandular autoinmune.

MIR 07 (8611): En relación con las complicaciones que pueden acompañar a la acromegalia, ¿Cuál es la verdadera?

1. Complicaciones neoproliferativas especialmente los osteosarcomas de huesos largos.
2. Complicaciones cardiovasculares.*
3. Complicaciones neoproliferativas especialmente la neoplasia de pulmón.
4. Los aneurismas intracraneales se observan hasta un 70% de los casos.
5. A pesar de las complicaciones asociadas, la mortalidad no está aumentada en los casos de acromegalia no tratada.

E. ANALÍTICA

- Resistencia a la insulina (80%) que puede condicionar hiperglucemia basal.
- La glucosa plasmática postprandial puede estar elevada y la insulina se encuentra elevada en un 70%.
- Aumento de las proteínas plasmáticas.
- Hipercalcemia (si hipercalcemia, descartar MEN I) (MIR).
- Hipertrofia (50%) (debido al aumento de la reabsorción tubular de fosfatos: por encima del 90%).
- Fosfatasas alcalinas normales o aumentadas.
- Aumento de la hidroxiprolinuria.
- Niveles plasmáticos medios de GH a lo largo de 24 horas aumentados.
- Aumento de la concentración basal de SM-C (índice de actividad de la enfermedad).

F. DIAGNÓSTICO

a. PRUEBAS DE SCREENING:

13. Test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) (75 gr) (3 MIR): La mayor parte de los acromegálicos presentan una concentración de GH > 10 mcg/L tras la SOG (en sujetos sanos la GH desciende por debajo de 0.05- 1 µg/L tras la SOG).

Condiciones asociadas a fallo en la supresibilidad de la GH a la SOG sin acromegalia.

- Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.
- Fallo renal.
- Malnutrición calórico-proteica.
- Anorexia nerviosa.
- Síndrome de Turner.
- Porfiria aguda intermitente.
- Hepatopatía crónica.
- Periodo neonatal.
- Adolescentes (especialmente los de talla elevada).

- Concentración plasmática de SM-C: Buena correlación con el grado de actividad de la enfermedad.

b. OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

- Test de TRH: 20-70% de acromegálicos presentan elevación de GH superior al 100% tras la administración de TRH (la estimulación de GH inducida por TRH también se observa en la insuficiencia renal, depresión, en muchos niños sanos y en algunos adultos normales). Se utiliza como prueba para detectar recidivas tras la cirugía (también los niveles de la subunidad alfa de hormonas glicoproteicas).
- Test de GnRH: Aumento de GH en un 10-15% de acromegálicos (en sujetos sanos la GnRH no aumenta los niveles de GH).
- Efecto paradójico de los agentes dopaminérgicos (L-Dopa, bromocriptina, apomorfina): En sujetos sanos los agentes dopaminérgicos aumentan la GH; en los acromegálicos disminuyen la GH (MIR).

c. DIAGNOSTICO DE LOCALIZACION:

- Rx y TAC de silla turca: 90% de los acromegálicos es anormal.
- RNM, necesaria para decidir estrategia terapéutica.



repeMIR

La sobrecarga oral de glucosa es la prueba de laboratorio más selectiva para el diagnóstico y para valorar el grado de actividad de la acromegalia. (3+)

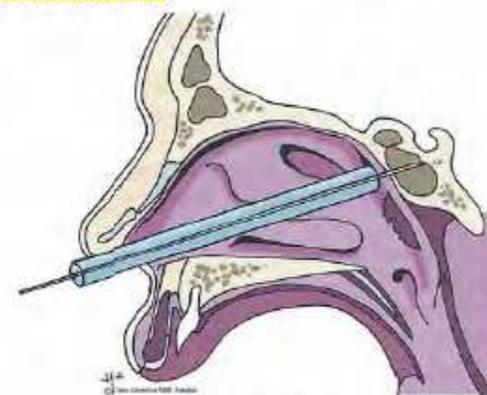
G. PRONÓSTICO

- Las variables que más parecen influir en la severidad de la enfermedad son la edad del paciente (respuesta más intensa en los más jóvenes) y la duración del cuadro clínico.
- Espesor de la almohadilla plantar como índice de actividad clínica.
- Los niveles prequirúrgicos de GH tienen valor predictivo.
- Los tumores con granulaciones densas tienen un crecimiento más lento.

H. TRATAMIENTO

a. CIRUGIA: TRATAMIENTO DE ELECCIÓN.

- Transesfenoidal: Respuesta terapéutica rápida.
- Transfrontal: Tumores grandes. Hipopituitarismo como efecto secundario.



Cirugía hipofisaria por vía transesfenoidal

b. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

- Los análogos de la somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos a través de los receptores SSTR2 y SSTR5, expresados ambos por tumores secretores de GH.
- Análogos de la somatostatina de acción prolongada (Octreótido vía s.c. o i.m., lanreótido): Descenso de GH y regresión tumoral parcial. Efectos secundarios: dolor local, esteatorrea temporal, náuseas, espasmos abdominales y calcilitias. Sandostatin-LAR es una presentación de octeótido de acción prolongada y liberación mantenida en la que el fármaco está incorporado a microesferas que mantienen niveles estables del mismo durante varias semanas después de su inyección i.m.
- Agonistas de la dopamina: Bromocriptina (MIR): Sólo en un 22% de los casos se reduce la GH por debajo de 5 ng/ml durante todo el día con dosis tolerables por el paciente. Cabergolina (sobre todo si se administra a dosis elevadas).
- Antagonistas del receptor de la GH (análogo de la GH: pegvisomant en inyecciones subcutáneas diarias), reduciría los niveles séricos de IGF-1, sin efecto sobre el tamaño del tumor. En individuos resistentes se ha utilizado de manera eficaz el tratamiento combinado a base de octeótido-LAR cada mes e inyecciones de pegvisomant cada semana o cada dos semanas.

c. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO: IRRADIACIÓN ESTEREOTÁXICA: Radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) y radiocirugía. Descenso lento de GH, hipopituitarismo (20-50%).



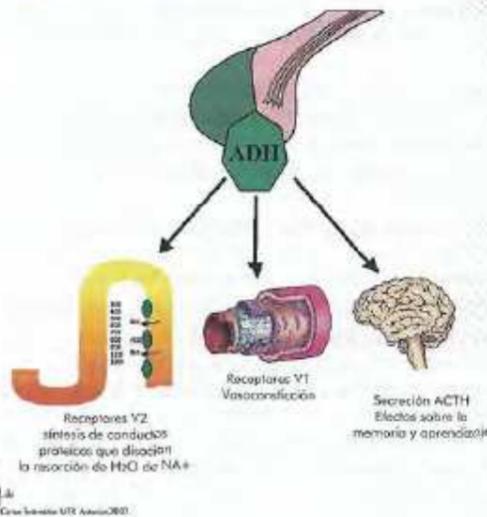
TRASTORNOS DEL LOBULO POSTERIOR DE LA HIPÓFISIS

8. Diabetes insípida

8.1. Hormonas neurohipofisarias

A. ADH O ARGININA VASOPRESINA (AVP)

- Gen de la ADH en el cromosoma 20.
- Síntesis en neuronas magnocelulares del hipotálamo anterior (MIR) (núcleos supraóptico y paraventricular). Transportada hasta la hipófisis por neurofisina II.
- Concentración plasmática máxima al final de la noche y en primeras horas de la mañana, y mínima al comenzar la tarde.
- Metabolismo hepático y renal.
- **ACCIONES:**
 - Retención hídrica por un mecanismo de concentración de la orina: Receptor V₂ de células epiteliales de túbulo distal y colector - ↑ AMP_c - ↑ permeabilidad al agua del tubo distal y colector (MIR) a través de canales de agua formados por una proteína denominada acuaporina 2 - Reabsorción de agua.
 - En concentraciones elevadas, por efecto sobre receptores V₁ vasoconstricción arteriolar (MIR), estimula la gluconeogénesis hepática y potencia la liberación de ACTH por CRH.
 - **Interviene en el proceso de aprendizaje y memoria.**



Receptores V₂ síntesis de conductos proteicos que disocian la reabsorción de H₂O de Na⁺

Receptores V₁ Vasoconstricción

Secretión ACTH Efectos sobre la memoria y aprendizaje

© Curso de Medicina UTR Arica 2010

• REGULACIÓN:

- **OSMÓTICA:** Mecanismo regulador predominante en condiciones normales

- ↑ [Na] líquido extracelular - Estimula de osmorreceptores hipotalámicos - Liberación de ADH.
- **VOLUMÉTRICA:**
 - ↓ Volemia ↓ presión en aurícula izda. ↓ Impulsos inhibidores iónicos emitidos por receptores de distensión auricular. Liberación de ADH.
 - Activación de este mecanismo mediante la respiración a presión positiva, bipedestación en reposo y vasodilatación por calor.
 - La contracción de volumen puede elevar la ADH hasta 10 veces por encima los valores inducidos por el aumento de la osmolaridad plasmática.
- **PRESORA:**
 - ↓ presión arterial - Estimulación barorreceptores carotídeos y aórticos - Liberación de ADH.
 - **Estímulo más potente para la liberación de ADH:** hipotensión secundaria a pérdida de sangre.

MIR 90 (2800): Si a un individuo estándar, con 49 l. de contenido de agua corporal total y 295 mOsm./kg. de osmolaridad sérica, se le administran en corto espacio de tiempo 2 l. de "suero fisiológico" (solución de ClNa al 0,9%) se pondrá en marcha un sistema regulador en el que se **activarán inicialmente:**

1. Los osmorreceptores hipotalámicos.
2. El centro de la sed.
3. La ADH.
4. El sistema renina-angiotensina.
5. **Los receptores de volumen*.**

Se plantea una sobrecarga exclusivamente de volumen -2 L. de un líquido isotónico (suero "fisiológico")-.

MIR 96 FAMILIA (4616): Después de finalizar el examen para optar a una plaza de M.I.R., un joven licenciado acude a relajarse a una cervecería donde, **en el transcurso de media hora, se bebe unos dos litros de cerveza**, la cual contiene una **mínima cantidad de sodio**. Como **resultado de esta ingesta:**

1. Se incrementa, de manera muy marcada, el volumen de plasma.
2. Aumenta la secreción de hormona antidiurética por parte de la neurohipófisis.
3. Se incrementa la osmolaridad del plasma.
4. Se reduce la secreción de aldosterona por parte de la corteza de la glándula suprarrenal.
5. **Disminuye la concentración de solutos en los líquidos corporales*.**

La administración de un líquido hipotónico produce una hemodilución, con disminución de la osmolaridad del líquido extracelular e intravascular (MIR). Secundariamente se inhibe la secreción de ADH (se excreta una gran cantidad de orina diluida, lo que elimina el exceso de agua corporal en aproximadamente 1 hora), y se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (la llegada a la mácula densa de un líquido hipoosmolar estimula la producción de aldosterona, la cual se encarga de la retención de sodio a nivel del túbulo distal, para normalizar la osmolaridad plasmática).

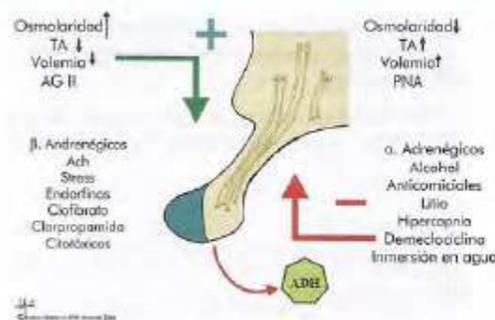


MIR 03 (7524): ¿Cuál de los siguientes sistemas neurohormonales que están activados en pacientes con Insuficiencia Cardíaca **NO** aumenta las resistencias vasculares sistémicas?:

1. Renina angiotensina.
2. Péptidos Natriuréticos*.
3. Hormona antidiurética.
4. Actividad Adrenérgica.
5. Aldosterona.

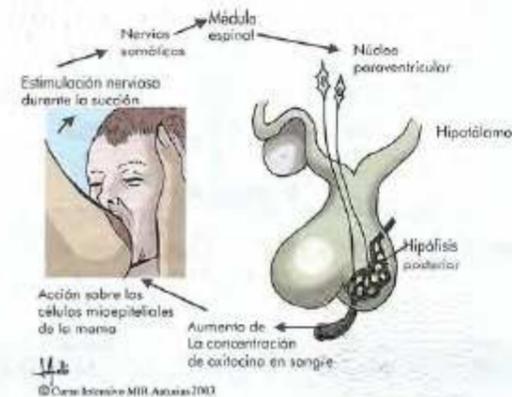
FACTORES QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE ADH:

| ESTIMULAN | INHIBEN |
|---|---|
| Acetilcolina, Angiotensina II, Histamina, Bradicidina, Neuropeptido Y | GABA |
| Náuseas | Hipnosis |
| Hipoglucemia aguda | Inhalación CO ₂ |
| Déficit de glucocorticoides | Etolol |
| Respiración a presión positiva | Respiración a presión negativa |
| Bipedestación en condiciones de reposo | Decúbito |
| Calor (vasodilatación) | Frío (vasoconstricción) |
| Envejecimiento (por ↑ de la Osm. plasmática) | Ausencia de fuerzas gravitatorias (viajes espaciales) |
| Morfina | Fenitoína |
| Nicotina | Clorpromacina |
| Antidepresivos tricíclicos | Reserpina (experimental) |
| Clorpropamida | |
| Clofibrato | |
| Vincristina | |
| Vinblastina | |
| Ciclofosfamida | |



B. OXITOCINA

- Gen de la oxitocina en el cromosoma 20.
- Síntesis en neuronas de núcleos paraventricular y supraóptico. Transporte hasta la HPF por neurofisina I.
- La concentración plasmática de oxitocina alcanza un valor máximo en el momento de la ovulación.
- Metabolismo hepático y renal.
- **ACCIONES:**
 - **Aumenta la fuerza de contracción de las células del miometrio (MIR) y de las células mioepiteliales mamarias.**
 - Efecto antidiurético y vasodilatador (este efecto vasodilatador se bloquea por la vasopresina).
 - Se desconoce importancia de oxitocina en el varón (la neurohipofisis almacena una cantidad de oxitocina similar a la mujer).



• EMPLEO CLÍNICO:

- **Inducción del parto.**
- **Control de la hemorragia tras legrado o aborto incompleto.**
- Tratamiento de las alteraciones en la expulsión de la leche.
- **REGULACIÓN:**
 - **Estímulos (+):** Succión del pezón, manipulación o distensión del aparato genital femenino (más potente que la succión), estrógenos (incrementan la acción de la oxitocina).
 - **Estímulos (-):** **Etolol.**

8.2. Causas de diabetes insípida

La disminución de la secreción o de la acción de la ADH suele manifestarse como diabetes insípida, **síndrome caracterizado por la producción de volúmenes anormalmente grandes de orina diluida.**

La secreción deficiente de ADH puede ser primaria (agenesia o destrucción irreversible de la neurohipofisis, denominándose **CENTRAL**), o secundaria que se suele deber a la inhibición de la secreción de ADH por ingestión excesiva de líquidos.

A. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

1. **Idiopática: causa más frecuente.**
2. **Formas genéticas:**
 - **SÍNDROME DE WOLFRAM (DIDMOAD):** Asociación de diabetes mellitus tipo 1 + diabetes insípida + atrofia óptica + sordera (MIR). Herencia autosómica recesiva (aumento del metabolismo de la ADH)
3. **Diabetes insípida gravídica:** Durante la gestación puede desarrollarse una diabetes insípida resistente a la ADH, probablemente por un aumento de la vasopresinasa placentaria circulante. Tratamiento con desmopresina.
4. **Malformaciones congénitas:** displasia septoóptica, holoprosencefalia...
5. **Adquirida:** traumatismo craneoencefálico, neoplasias, infecciones o procesos inflamatorios (histiocitosis X (MIR)), toxinas químicas, vasculopatías.



Radiografía PA de tórax que muestra un patrón intersticial bilateral de lóbulos superiores en un paciente con histiocitosis X.



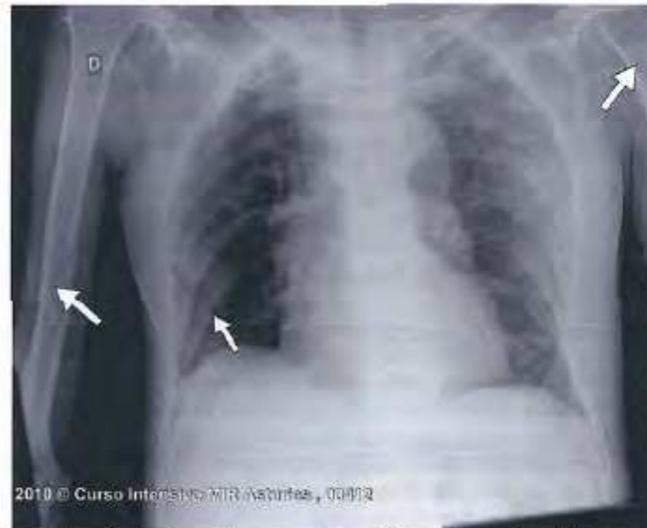
B. POLIDIPSIA PRIMARIA

Déficit secundario de ADH por una ingestión excesiva de líquidos que inhibe su secreción.

1. **Diabetes insípida dipsógena:** aumento inapropiado de la sed debido a una reducción del "valor prefijado" del mecanismo osmorregulador.
2. **Polidipsia psicógena:** no se asocia a sed y la polidipsia parece ser una característica de psicosis (esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo).
3. **Polidipsia iatrogénica:** tiene su origen en las recomendaciones de ciertos profesionales de la salud o de medios populares para aumentar la ingestión de líquidos por sus supuestos beneficios preventivos o curativos.

C. DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

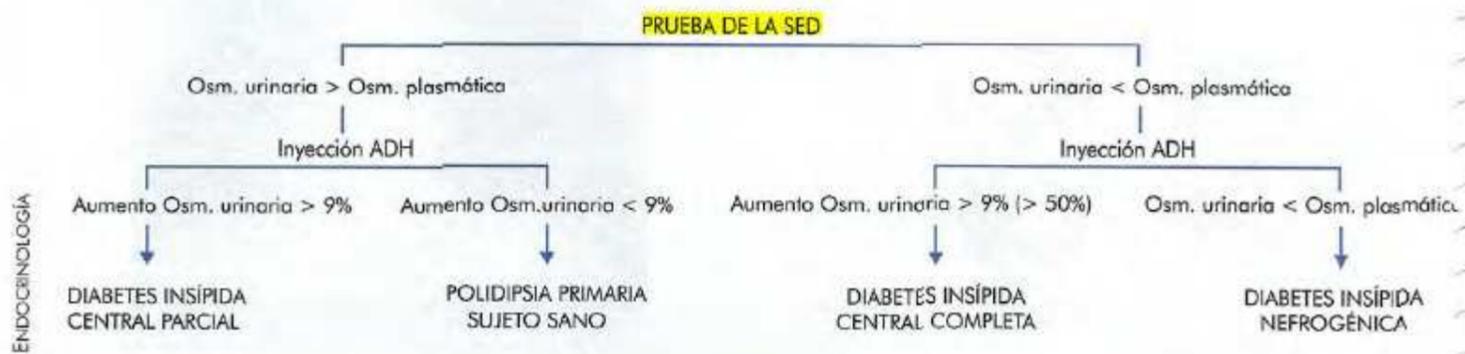
1. **Forma genética:** recesiva ligada al cromosoma X (trastorno en el gen del receptor V₂), autosómica recesiva o dominante (trastorno en el gen de la acuaporina 2).
2. **Forma adquirida:**
 - Fármacos (litio (3 MIR), metaxiflorano, demeclociclina, anfotericina B, aminoglicósidos, cisplatino, rifampicina, foscarnet).
 - Origen metabólico (hipopotasemia -hiperaldoosteronismo primario-, hipercalcemia crónica -hiperparatiroidismo-).
 - Origen obstructivo (uréter, uretra).
 - Origen vascular (drepanocitosis, necrosis tubular aguda por isquemia).
 - Enfermedades sistémicas (mieloma múltiple, amiloidosis, Sjögren).



Radiografía de tórax PA que muestra múltiples lesiones óseas líticas en relación con mieloma múltiple.

D. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Test de Miller: restricción hídrica + administración de ADH (3 MIR).



RECORDEMOS

SALES DE LITIO

Efectos secundarios del litio sobre el sistema endocrino: diabetes insípida nefrogénica, hipotiroidismo con bocio, hipercalcemia por hiperfunción de las paratiroides y diabetes mellitus (obesidad) (MIR).

8.3. Diabetes insípida neurogénica o central

A. EPIDEMIOLOGÍA:

Se inicia frecuentemente durante la infancia o el comienzo de la vida adulta y es más frecuente en el varón que en la mujer.

B. CLÍNICA:

- Para que se presenten las manifestaciones clínicas debe producirse al menos la destrucción del 80-85% de los núcleos HPT.
- El comienzo de la clínica suele ser brusco (diagnóstico diferencial con diabetes insípida nefrogénica).
 - Poliuria continua (> 3 L/día), sin respetar horas de sueño (diagnóstico diferencial con potomanía) (2 MIR).
 - Polidipsia (sed intensa especialmente de bebidas frías) (MIR).
 - Tendencia a la deshidratación (sobre todo si pérdida de conciencia).
 - Ureterohidronefrosis e insuficiencia renal en pacientes que no pueden vaciar su vejiga de forma adecuada por atonía vesical, estenosis uretrales.
 - Anorexia.

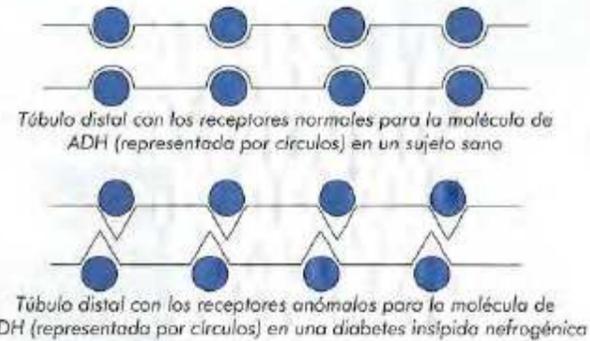
C. ANALÍTICA:

- a. **ORINA:** Densidad muy baja, < 1.005 (normal entre 1.015-1.030), con osmolaridad inferior a 290 mOsm/kg (MIR) (normal entre 300-900 mOsm/kg).
- b. **SANGRE:** Osmolaridad normal o ligeramente elevada (normal entre 275-295). Sodio plasmático ligeramente elevado. ADH disminuida





| | TEST DE MILLER | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| | Al finalizar la prueba de la sed... | Tras la inyección de ADH... |
| - SUJETO SANO - POLIDIPSIA PRIMARIA | | |
| - DIABETES INSÍPIDA CENTRAL PARCIAL | | |
| - DIABETES INSÍPIDA CENTRAL TOTAL | | |
| - DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA | | |



- En ocasiones el test de Miller no permite diferenciar claramente la polidipsia primaria de la D.I. parcial, teniendo que recurrirse entonces a la determinación de la concentración de ADH tras la infusión de suero salino hipertónico.
- **RNM del área HPT-HPF:** la presencia de una señal hiperdensa en la hipófisis posterior en las imágenes ponderadas en T1 orienta hacia el diagnóstico de polidipsia primaria (dicha señal se encuentra ausente en la diabetes insípida neurogénica).

MIR 96 FAMILIA (4460): Una enferma de 43 años acude a la consulta porque, desde hace nueve meses, el volumen de su orina ha aumentado hasta ser de alrededor de ocho litros al día. No tiene ningún antecedente relevante ni impresiona como psíquicamente anormal. Se decide ingresarla y se estudia bajo estrecho control de enfermería. Su creatinina en plasma es normal, así como el estudio rutinario hematológico, la glucemia basal y el elemental de orina. La osmolalidad urinaria inicial es de 75 mOsm/kg. Tras diez horas de privación de agua, sube a 625 mOsm/kg. En ese instante se inyectan 5 U. De Vasopresina acuosa i.v. Tres horas más tarde, la osmolalidad urinaria es de 630 mOsm/kg. Señale, entre los que se citan, la afirmación más adecuada:

1. Con los datos de que disponemos, no es posible inclinarse por ninguna posibilidad.
2. Lo más probable es que padezca una diabetes insípida central parcial.
3. Lo más probable es que se trate de una potómana*.
4. Lo más probable es que padezca una diabetes insípida nefrogénica.
5. Lo más probable es que padezca una diabetes insípida central completa.

Se plantea un caso clínico con un incremento de la osmolalidad urinaria tras la inyección de vasopresina < 9% = sujeto sano o polidipsia primaria.

MIR 03 (7569): Un paciente con un síndrome polidipsico-poliúrico presenta los siguientes resultados del test de la sed: Osmolaridad urinaria 700 mOsm/kg y tras la administración de Vasopresina 710 mOsm/kg. Indique el diagnóstico más probable:

1. Diabetes insípida verdadera.
2. Polidipsia primaria*.
3. Insensibilidad de los osmoreceptores.
4. Diabetes insípida nefrogénica.
5. Secreción inadecuada de hormona antidiurética.

MIR 14 (10325): Joven de 25 años sin ningún antecedente personal ni familiar de interés, que ingresa en Neurocirugía por fractura craneal por accidente de moto. Tres días después comienza de forma brusco con poliuria, polidipsia y sed intensa tanto diurna como nocturna. En el estudio realizado se objetiva un volumen urinario de 7 litros con osmolalidad urinaria de 190 mOsm/L (90-1200) y osmolalidad plasmática de 292 mOsm/L (275-295). El Na plasmático es 143 mmol/L. Se realiza prueba de restricción hídrica y tras comprobar que no hay aumento en la osmolalidad urinaria, se administra una dosis de 2 microgramos de desmopresina subcutánea. La osmolalidad urinaria posterior es de 410 mOsm/kg. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Polidipsia primaria.
2. Diabetes insípida central.*
3. Insuficiencia suprarrenal aguda.
4. SIADH.
5. Diabetes insípida nefrogénica.

E. TRATAMIENTO:

- **Desmopresina (DDAVP, 1 deamino, 8-D arginavasopresina), intranasal (MIR).** Su efecto antidiurético dura entre 10-24 hs. Sin efecto vasopresor. Absorción disminuida si infección respiratoria o rinitis alérgica. También se puede administrar por vía oral, s.c. o i.v.
- **Vasopresina acuosa, sc.** Acción rápida (3-6 hs). Indicada para el control inicial de pacientes inconscientes con diabetes insípida de comienzo agudo tras intervenciones neuroquirúrgicas o traumatismos craneales (MIR).
- **Lipresina (vasopresina de lisina):** nebulizador nasal con efecto antidiurético entre 4-6 horas.
- **Pitresintanato oleoso, im.** 24-72 hs. No se emplea por su importante efecto vasopresor (dolor abdominal, angor).

Tratamiento de la D.I. parcial: Clorpropamida (potencia el efecto de la ADH, activa directamente el receptor V₂); su efecto antidiurético puede incrementarse asociando un diurético tiazídico. Clofibrato y carbamacepina (estimulan la liberación de ADH).



Tratamiento de la D.I. nefrogénica: Dieta pobre en sodio + diuréticos tiazídicos (hidroclorotiacida) y/o amiloride. También puede ser eficaz la indometacina.

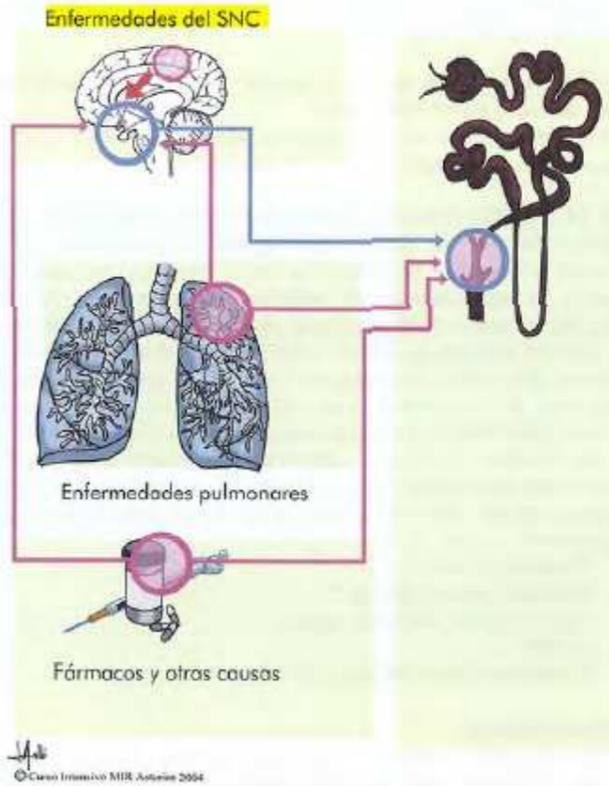
MIR 01 (6987): En relación a la hemorragia digestiva por divertículos del colon, señale la respuesta **FALSA**:

1. El sangrado es habitualmente indoloro.
2. La hemorragia suele ceder espontáneamente en la mayoría de los casos.
3. Es frecuente el sangrado oculto*.
4. El tratamiento con vasopresina es eficaz para detener la hemorragia.
5. En caso de sangrado persistente se debe realizar resección segmentaria de la zona afectada.

9. Síndrome de secreción inadecuada de ADH (síndrome de Schwartz-Bartter)

La secreción excesiva o el aumento de la acción de la ADH provoca la producción de un volumen de orina muy concentrada. Si no se acompaña de una reducción proporcional de la ingesta de líquidos, la disminución de la capacidad de supresión de la ADH originará retención de agua y disminución de la osmolaridad y del sodio plasmático.

A. ETIOLOGÍA:



a. TUMORES:

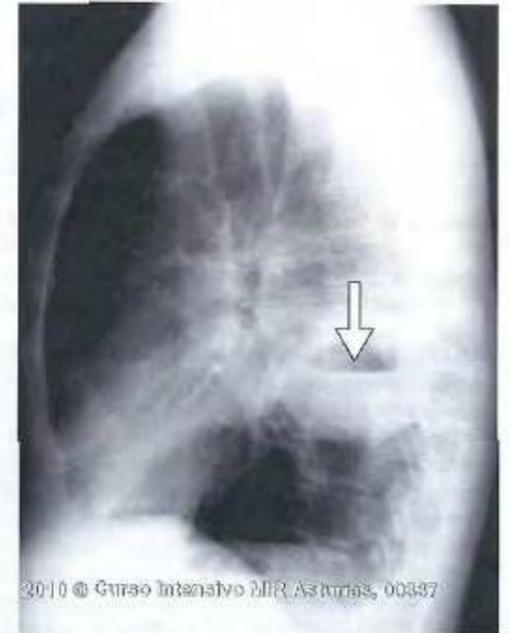
- **Carcinoma broncogénico (oat-cell):** 80% (4 MIR).
- Carcinoma de duodeno, carcinoma de páncreas, timoma, carcinoma de uréter, linfoma, sarcoma de Ewing, carcinoma de próstata, mesotelioma, neuroblastoma del nervio olfatorio.



TC abdominal, con aumento de tamaño de la cabeza pancreática y presencia de líquido intraabdominal, compatible con neoplasia pancreática

b. ENFERMEDADES NO NEOPLÁSICAS:

- **Enfermedad pulmonar:** Neumonía, cavitación (aspergilosis), tuberculosis, ventilación con presión positiva, absceso pulmonar, neumotórax, EPOC.



Radiografía lateral de tórax, que muestra una masa con nivel hidroaéreo en el lóbulo inferior izquierdo, sugestiva de absceso pulmonar.

- **Trastornos del sistema nervioso central:** Traumatismo craneoencefálico, encefalitis o meningitis, síndrome de Guillain-Barré (MIR), ACV, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, delirium tremens, LES, porfiria aguda intermitente.
- **SIADH en enfermedades endocrinas:** Mixedema (2 MIR), hipopituitarismo (déficit de glucocorticoides MIR).

c. **FÁRMACOS:** Oxitocina (dosis altas). Vincristina y Vinblastina. Clorpropamida. Clofibrato. Carbamecepina. Nicotina. Fenotiadinas. Ciclofosfamida (MIR). Antidepresivos tricíclicos. Narcóticos. Anestesia general. Inhibidores de la monoaminoxidasa y de la recaptación de la serotonina. Daptomicina.

d. Otras causas: VIH.

repeMIR

La neoplasia maligna que produce SIADH con mayor frecuencia es el carcinoma broncogénico de células pequeñas, oat cell. (4+)

RESUMEN DE HIPÓFISIS

B. PATOGENIA:

- Exceso de ADH - gran reabsorción tubular de agua - hipovolemia (MIR) - ↓ de la aldosterona y ↑ del factor natriurético atrial - ↓ de la natriuresis.
- La secreción de ADH se considera inadecuada ya que ocurre en presencia de hipoosmolaridad plasmática.

Modificaciones de la orina

H₂O, Na⁺

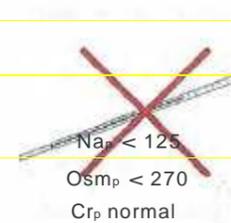
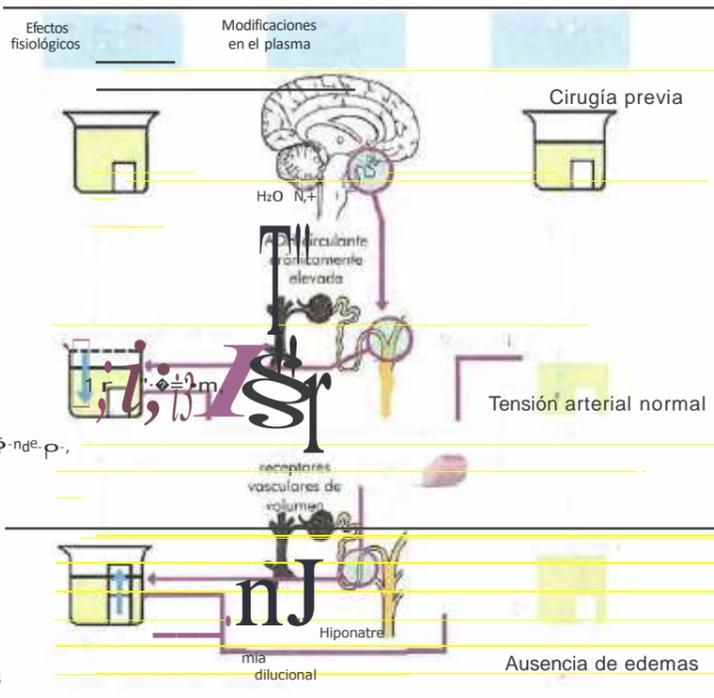
Retención de agua

H₂O, Na⁺ ↓ volumen urinario

t natriuresis

y. f N⁺

©Curso Intensivo MIR Asturias 2004



C. CLÍNICA:

- Hiperhidratación sin edema clínico (2 MIR), azotemia, hipertensión (MIR) ni hipotensión ortostática.
- Clínica de hiponatremia, siempre en relación con la velocidad de instauración del cuadro:
 - Sodio > 110 mEq/L: clínica digestiva (anorexia, náuseas, vómitos).
 - Sodio < 110 mEq/L: Clínica neurológica (hiporreflexia, debilidad muscular, convulsiones, estupor y desorientación témporo-espacial).
- Función renal y suprarrenal normal (3 MIR).
- Mejoría de la pérdida renal de sodio y de la hiponatremia mediante la restricción de líquidos.

Criterios clásicos de definición de SIADH:

- Hiponatremia < 134 mEq/l
- Hipoosmolaridad plasmática < 280 mOsm/kg
- Osmolaridad urinaria inapropiada para la hiponatremia (> 100 mOsm/kg)
- Euvolemia clínica
- Concentración urinaria de sodio inapropiada para la hiponatremia (> 40 mEq/l)
- Exclusión de hipotiroidismo, déficit de corticoides y uso reciente de diuréticos

MIR 00 (6840): Ante un paciente con un Na en plasma de 125, con una Osmolaridad (OSM) en plasma disminuida, una OSM urinaria superior a 100 mOSM/kg, una Na en orina de 50 mEq/L y un ácido úrico en sangre de 2 mg/dl, debemos sospechar:

- Diabetes insípida.
- Síndrome de secreción inadecuado de hormona antidiurética*.
- Hiperglucemia.
- Nefropatía pierde-sal.
- Uso de diuréticos.

MIR 10 (9522): Un paciente de 34 años de edad afecto de una tuberculosis miliar desarrolla somnolencia progresiva, ligera disminución de la diuresis, su presión arterial es de 152/82 mmHg, la natremia es de 112 mmol/l, la kaliemia de 4 mmol/l, la uricemia de 2.8 mg/dl, la creatinina sérica de 0,8 mg/dl, la natriuria de 90 mmol/l y la osmolaridad urinaria es de 544 mOsm/kg. ¿cuál de los siguientes diagnósticos es el correcto?

- Polidipsia psicótica.
- Fracaso renal agudo.
- Insuficiencia suprarrenal aguda.
- Hipovolemia.
- SIADH.*

D. ANALÍTICA:

- a. SANGRE: Hiponatremia (< 125-130 mEq/L) dilucional (osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg) (10 MIR). Hipoalbuminemia, hipocloremia y urea baja (3 MIR).
- b. ORINA: Sodio elevado (> 20 mEq/L) (8 MIR). Osmolaridad elevada (> 300 mOsm) (2 MIR).

E. DIAGNÓSTICO:

Sobrecarga acuosa (peligrosa si la concentración de sodio es inferior a 125 mEq/L): se considera normal que al menos el 65% de la sobrecarga hídrica se elimine en las primeras 4 horas (o un 80% en 5 horas).

- Medición de ADH mediante RIA.
- El SIADH no puede ser diagnosticado con seguridad en presencia de estrés importante, dolor, hipovolemia, hipotensión u otros estímulos capaces de inducir la liberación de ADH, incluso coexistiendo con hipotonicidad plasmática.

Hiponatremia dilucional con sodio urinario mayor de 20 meq/L y osmolaridad baja son datos analíticos claves del SIADH. (10+)



111

1. ANATOMIA DE LA HIPÓFISIS

- Localizada a nivel de la silla turca en el hueso esfenoides.
- La adenohipófisis se forma a partir de la bolsa de Rathke; la neurohipófisis a partir del suelo del tercer ventrículo.
- El seno cavernoso contiene la arteria carótida interna, los pares craneales III, IV y VI y las ramas oftálmica y maxilar del V par.
- La afectación ipsilateral de los pares craneales III, V_{1,2} y VI sin otros signos de afectación de vías largas (que sugerirían lesión troncoencefálica) orientan hacia una patología de la pared lateral del seno cavernoso.
- La hipófisis anterior es el tejido más irrigado del organismo.

2. HORMONAS DE LA ADENOHIPÓFISIS

La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: prolactina, hormona del crecimiento o GH, hormona córticotropa o ACTH, hormona luteinizante o LH, hormona estimulante del folículo o FSH y hormona estimulante del tiroides o TSH.
La secreción de prolactina es estimulada por TRH y VIP.

- Dopamina = factor inhibidor de la prolactina.

3. HORMONAS DE LA NEUROHIPÓFISIS

La neurohipófisis libera dos hormonas: 1) la arginina-vasopresina (AVP), u hormona antidiurética (ADH) y 2) la oxitocina.

4. HIPOFISITISMO

- Etiología más frecuente: tumoral (craneofaringioma en niños, adenoma cromóforo en adultos).
- El hipogonadismo de la hemocromatosis se produce por un depósito selectivo de hierro a nivel de las células gonadotropas de la adenohipófisis.
Orden de afectación hormonal: GH -LH/FSH -TSH -ACTH.
El déficit combinado de GH y ACTH (cortisol) justifica la aparición de hipoglucemia, sobre todo en niños.
El déficit de GH en adultos reduce la masa corporal magra, incrementa la masa grasa con depósito selectivo de grasa visceral intraabdominal y aumenta el índice cintura/cadera.
El déficit de ACTH produce una insuficiencia adrenocortical sin hiperpigmentación ni datos de hipoaldosteronismo.
Síndrome de Sheehan = necrosis isquémica postparto de la adenohipófisis. Primer síntoma: imposibilidad para la lactancia.
Tratamiento hormonal sustitutivo.
A diferencia del hipopituitarismo hipofisario, el hipopituitarismo hipotalámico cursa con hiperprolactinemia.
Estímulo con TRH: respuesta de TSH y prolactina.
El estímulo con insulina (hipoglucemia) es la mejor prueba para conocer la capacidad de reserva hipofisaria para la secreción de GH y cortisol.
Estímulo con ACTH prueba más segura para el estudio de la reserva suprarrenal (sensibilidad limitada).
El domifeno bloquea la acción estrogénica a nivel hipotalámico e induce la liberación de gonadotropinas por la hipófisis.
El tratamiento hormonal debe iniciarse siempre con la sustitución suprarrenal, posteriormente se administra la levotiroxina.

5. ADENOMAS HIPOFISARIOS

- Tumores hipofisarios más frecuentes.
- Causa más frecuente de hipersecreción e hiposecreción hipofisaria.
- El adenoma más frecuentemente observado en la clínica es el lactotopo.
- El adenoma secretor de TSH es el tumor hipofisario funcionante más raro.
- Combinación más frecuente de adenomas plurihormonales: GH + Prolactina.
- La mayor parte de los adenomas secretores de gonadotropinas cursan con hipogonadismo.
- Defecto campimétrico más frecuente: hemianopsia bitemporal.
- La afectación de cuadrantes temporales superiores ocurre por lesión de las fibras inferonasales, que son las más sensibles a procesos expansivos intraselares (ej.: adenoma hipofisario).
- MICROADENOMAS: prolactinomas en la mujer y adenomas corticotropos en ambos sexos.
- MACROADENOMAS: prolactinomas en el varón, adenoma somatotropo en ambos sexos, adenomas secretores de hormonas glucoproteicas, adenomas no funcionantes.

6. HIPERPROLACTINEMIA

- Embarazo y lactancia como causas más frecuentes de hiperprolactinemia fisiológica.
- Causa más frecuente de hiperprolactinemia patológica: fármacos (metoclopramida, haloperidol, cimetidina, opiáceos, cocaína). Otras causas: sección del tallo hipofisario, silla turca vacía, hipotiroidismo primario, insuficiencia renal crónica, cirrosis.
- Más frecuentes los microadenomas, que predominan en mujeres en edad fértil. En los varones es más frecuente el macroprolactinoma.
- En la mujer: galactorrea y/o oligo-amenorrea. En el varón: clínica local por compresión; mucho menos frecuentemente galactorrea. En ambos sexos: hipogonadismo hipogonadotropo por disminución de GnRH.
- Diagnóstico mediante la cifra matutina basal de prolactina en ayunas con 90' de reposo previo.
- En una paciente amenorreica con normoprolactinemia y gonadotropinas no elevadas se debe sospechar patología hipotalámico-hipofisaria si el test de gestágenos es negativo y el de estrógenos + gestágenos es positivo.
- Bromocriptina y cabergolina: Agonistas de receptores dopaminérgicos. Fármacos de primera elección para el tratamiento médico de la hiperprolactinemia en general.
- Indicaciones para el tratamiento del microprolactinoma en el sexo femenino: deseo de embarazo, disminución de la libido o galactorrea molesta, presencia de amenorrea (debido al alto riesgo de osteoporosis), acné o hirsutismo.



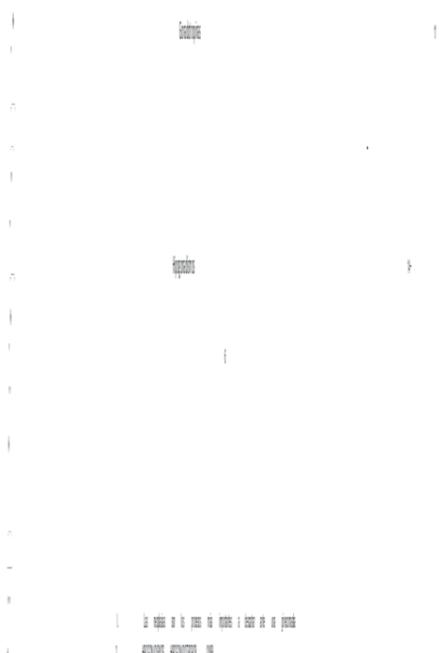
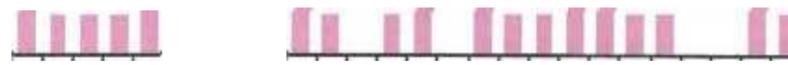
0
0
H
z



Compte rendu de la séance de travail



Compte rendu de la séance de travail



- 1. La réunion de la séance de travail a été très productive.
- 2. **PROCHAINES PRIORITÉS :**
 - Si il est possible de faire un état des lieux plus complet de la situation de la région.
 - Si il est possible de faire un état des lieux plus complet de la situation de la région.
- 3. Il est nécessaire de faire un état des lieux plus complet de la situation de la région.
- 4. **NOTA :** Merci de votre attention et de votre participation à cette séance de travail.

 **Imprescindible**



1. Gonadotropinas

• ESTRUCTURA:

Las células gonadotropas constituyen alrededor del 10% de las células de la hipófisis anterior y producen dos gonadotropinas, la LH y la FSH.

La FSH (210 aminoácidos) y la LH (204 aminoácidos) son hormonas glicoproteicas que comparten una subunidad alfa común (también en la TSH y hCG) y una subunidad beta diferente para cada hormona (MIR).

- Secreción pulsátil (los niveles plasmáticos de FSH son más estables, debido a su mayor vida media).

• ACCIONES:

a. FSH:

- **Mujer:** Estimula el crecimiento de las células de la capa granulosa del folículo ovárico y controla la aromatasas de estas células.
- **Hombre:** Estimula la producción de espermatozoides, junto con la testosterona intratesticular.

b. LH:

- **Mujer:** Estimula las células de la teca para la producción de andrógenos.
- **Hombre:** Principal hormona responsable de la producción de testosterona por las células de Leydig (MIR).

c. hCG:

- Sintetizada en el sincitiotrofoblasto, se detecta a partir del 8º-9º día postovulación y llega a un máximo de alrededor de 100.000 mUI/mL durante la 10ª semana de gestación (MIR), y después desciende gradualmente hasta 10.000 mUI/mL en el tercer trimestre del embarazo.
- Su principal acción es mantener el cuerpo lúteo y la secreción de progesterona durante las 6-8 primeras semanas de gestación (MIR).
- Permite realizar el diagnóstico más precoz del embarazo (2 MIR) y su patología (títulos bajos en embarazo ectópico y aborto, elevados en la mola y coriocarcinoma).
- Niveles elevados en tumores germinales (pineal, testículo) (MIR).

• REGULACIÓN:

a. ESTROGENOS:

Ejercen un retrocontrol negativo reduciendo la respuesta hipofisaria al GnRH y disminuyendo la frecuencia de sus pulsos. La elevación mantenida de los estrógenos estimula la liberación de GnRH y LH (pico de LH previa a la ovulación) (2 MIR).

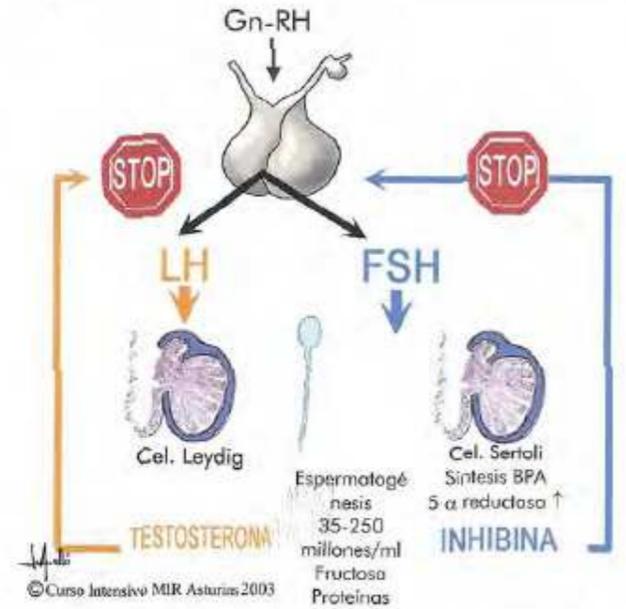
b. TESTOSTERONA:

Disminuye la frecuencia de los pulsos de LH, probablemente por un efecto directo sobre la liberación de GnRH, e inhibe la respuesta hipofisaria al GnRH (por transformación periférica en estradiol).

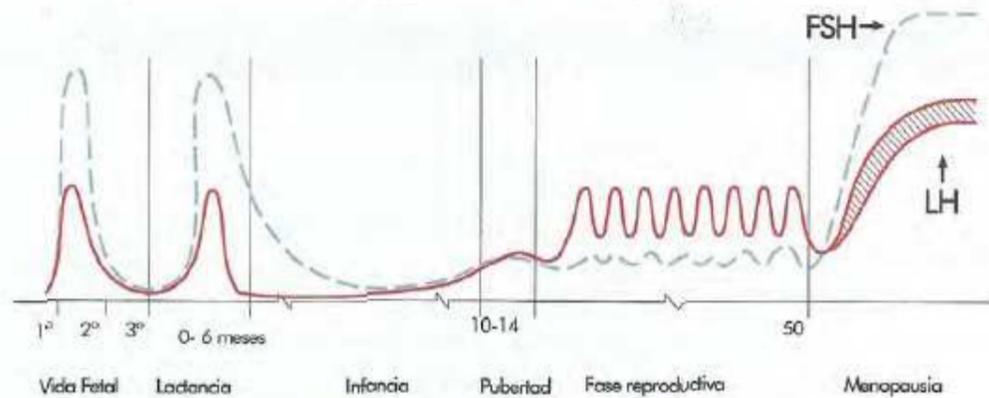
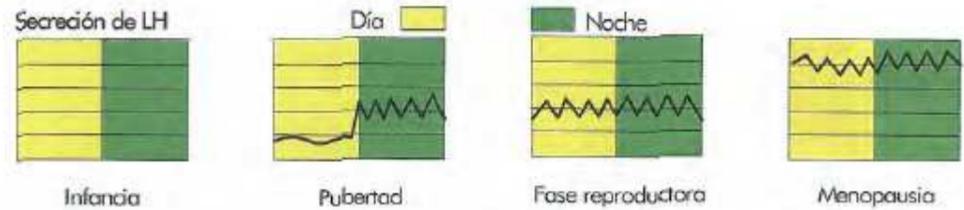
c. **PROGESTERONA:** Reduce la frecuencia de los pulsos de GnRH, excepto en la fase folicular tardía en que aumenta la respuesta hipofisaria de LH al GnRH, contribuyendo al pico de LH.

d. **INHIBINA:** Producida por las células de Sertoli (túbulos seminíferos) (MIR) y de la granulosa ovárica. Inhibe selectivamente la FSH (MIR).

e. **ACTIVINA:** Péptido gonadal que estimula selectivamente a la FSH.



Control del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en el varón



Secreción de gonadotropinas en la mujer (MIR)

p. 14. base de datos
segunda ed. (19)

J. M. de los ríos. primer año. primera ed.
segunda ed. (19) en serie en la biblioteca
de (19)

J. M. de los ríos. primer año. primer año.
de (19) en serie.

J. M. de los ríos. primer año. primer año. primer año.
de (19) en serie. primer año. primer año.
de (19) en serie. primer año. primer año.
de (19) en serie. primer año. primer año.

1
2

1



Principal problema: aumenta la aparición de cáncer de mama (obliga a la realización de mamografías anuales). Aumenta el riesgo de colelitiasis (MIR).

Contraindicaciones absolutas: pacientes con cáncer de útero o mama (MIR), melanoma, tromboembolismo pulmonar reciente, hepatopatía severa, obesidad mórbida e hipertensión arterial severa no controlada.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 01366

Melanoma de extensión superficial

MIR 02 (7352): Son causas potenciales de eritrocitosis las siguientes **EXCEPTO**:

1. Hipoxemia crónica.
2. Exceso de carboxi hemoglobina.
3. Hipernefroma.
4. Síndrome de Cushing.
5. Hipoandrogenemia*.

MIR 03 (7575): En el reconocimiento médico a un hombre de 18 años, de 180 cm. de altura y 92 kg. de peso, se descubre una distribución ginoide de la grasa, ausencia de vello facial y corporal, ginecomastia y un tamaño testicular de 1,5 cm. En las pruebas complementarias se confirma una elevación de la LH y la FSH y una azoospermia. ¿Cuál sería la conducción a seguir?

1. Esperar a que cumpla 21 años y repetir el estudio.
2. Iniciar sin más pruebas un tratamiento con testosterona.
3. Se debería hacer un cariotipo*.
4. Determinar la concentración de cloro en el sudor.
5. Estudiar el perfil hormonal de las suprarrenales.

Síndrome de Klinefelter.

D. TRATAMIENTO:

a. INDUCCIÓN DE LA PUBERTAD:

- **EN NIÑOS:** Enantato de testosterona i.m., una dosis mensual/3 meses.
hCG i.m. (tiene el inconveniente de que aumenta el tamaño testicular).
- **EN NIÑAS:** Dosis bajas de estrógenos en ciclos de 21 días/3 meses.

b. TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO:

- **EN VARÓN:** Testosterona i.m., en implante subcutáneo o parche transdérmico. Se debe medir la concentración sérica de de testosterona justo antes de cada inyección y ajustar el intervalo de administración para conservar la concentración hormonal en el límite medio normal y revisar el hematocrito a los 3-6 meses. Puede reducir la espermatogénesis
- **EN MUJER:** Anticonceptivos orales (MIR).

c. TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO:

- **EN VARÓN:** Sustitución con andrógenos si no desea fertilidad. Si desea fertilidad: gonadotropinas o terapia pulsátil con GnRH.
- **EN MUJER:** El tratamiento suele dirigirse hacia la resolución del problema etiológico. Si se desea fertilidad, tratamiento inductor de la ovulación.

MIR 14 (10324): Joven de 24 años con hipogonadismo de origen hipotalámico secundario a craneofaringioma intervenido, en tratamiento sustitutivo con undecanoato de testosterona cada 12 semanas de forma intramuscular, que nos es remitido desde otro centro para seguimiento. El paciente nos interroga en la visita inicial acerca del seguimiento de su patología de base, posibles eventos adversos del tratamiento hormonal y probabilidades de tener descendencia en un futuro. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones **NO** es correcta?

1. Las concentraciones de testosterona sérica deberían medirse justo antes de cada inyección subsiguiente.
2. El objetivo de tratamiento es mantener las concentraciones de testosterona sérica en rango medio de normalidad.
3. Está indicado revisar el hematocrito de forma anual.
4. El tratamiento con testosterona intramuscular de forma prolongada aumentará las probabilidades de concepción con su pareja.*
5. El tratamiento con testosterona no requiere la monitorización de las concentraciones de hormona luteinizante.

E. HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTRÓPICOS:

a. SÍNDROME DE KALLMAN:

- Forma más frecuente de déficit aislado de gonadotropinas de carácter no funcional (MIR). Trastorno ligado al cromosoma X.
- Causa más frecuente de hipogonadismo congénito. Incidencia de 0.1-0.2%.
- Hipogonadismo terciario (hipotalámico) (3 MIR) por defectos del gen KAL1 que codifica la síntesis de anosmina (proteína que media la migración de progenitores neurales del bulbo olfatorio y neuronas productoras de GnRH), en el cromosoma Xp22.3.
- Fenotipo masculino, hábito eunucoide, cariotipo normal (MIR) + Trastornos de la olfacción (anosmia en el varón, hipoosmia en la mujer) (3 MIR) por agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios + Anomalías mediales craneofaciales (labio leporino, fisura palatina).
- **Otras alteraciones:** Ceguera cromática, sordera nerviosa, malformaciones renales, criptorquidia, anomalías neurológicas (movimientos en espejo).

b. SÍNDROME DE LAURENCE-MOON-BARDET-BIELD:

Hipogonadismo terciario de herencia A.R. Retraso mental y del crecimiento. Obesidad. Hexadactilia, bráquidactilia, sindactilia. Retinopatía pigmentaria. Anomalías renales. Ocasionalmente diabetes mellitus.



© Curso Intensivo MIR Asturias
Polidactilia en síndrome de Laurence-Moon-Bardet

c. SÍNDROME DE PRADER-WILLI:

Hipogonadismo por deleción en el cromosoma 15q. Obesidad incontrolable (truncular) con hiperfagia. Retraso mental. Hipotonía muscular. Elevada incidencia de diabetes.

d. SÍNDROME DE FRÖLICH (distrofia adiposa-genital):

Hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central.

e. DEFICIENCIA AISLADA DE LH (síndrome de Pasqualini o del "eunuco fértil"):

Ausencia de los caracteres sexuales secundarios con tipo antropológico eunucoide. Tienen espermatogénesis sin producción de testosterona



repeMIR

El síndrome de Kollmon es un hipogonadismo hipogonadotropo (hipotalámico) que se asocia con anomalías en la olfacción. (3+)

- Aumento del sustrato (androstenediona) de la aromatasa extraglandular: tumores suprarrenales feminizantes, hiperplasia suprarrenal congénita, tirotoxicosis, insuficiencia hepática, malnutrición.
- Aumento de oromatasa extraglandular: tumores hepáticos o suprarrenales.

3. Ginecomastia

3.1. Ginecomastia fisiológica

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculino. La ginecomastia verdadera consiste tejido mamario glandular mayor de 4 cm de diámetro y generalmente doloroso. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y con el IMC (índice de masa corporal).

a. RECIÉN NACIDO:

- Por la acción de los estrógenos maternos o placentarios (MIR).
- Desaparece generalmente en semanas.

b. ADOLESCENTE:

- Durante alguna fase de la pubertad (media de edad = 14 años).
- Asimétrica y muchas veces unilateral (MIR); con frecuencia la mama es dolorosa.
- Involuciona de forma espontánea (MIR).

c. SENIL:

- 40% o más de los varones ancianos.
- Probablemente, se debe al aumento con la edad de la conversión de los andrógenos en estrógenos por los tejidos extraglandulares. También pueden contribuir las anomalías de la función hepática y los fármacos.



Ecografía abdominal, que muestra una lesión hiperecogénica situada en el lóbulo hepático derecho y líquido libre rodeando al hígado, compatible con hepatocarcinoma y ascitis.

• Fármacos:

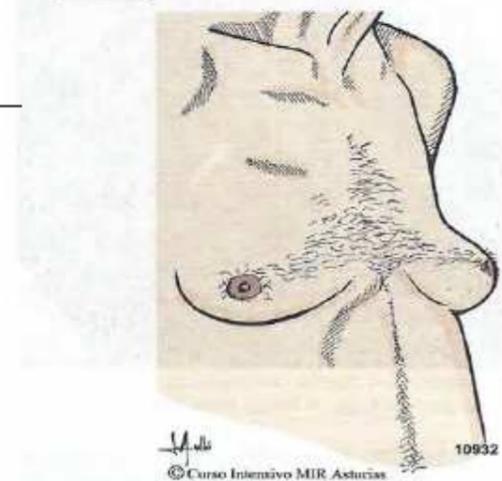
- Estrógenos: anticonceptivos, digital, productos o alimentos contaminados con estrógenos, fitoestrógenos.
- Fármacos que aumentan la secreción endógena de estrógenos: gonadotropinas, clomifeno.
- Inhibidores de la síntesis o la acción de la testosterona: ketoconazol, metronidazol, fármacos alquilantes, cisplatino, espironolactona (2 MIR), cimetidina (MIR), flutamido, etomidato.
- Mecanismos desconocidos: busulfán, isoniacido, metildopa, antidepresivos tricíclicos, penicilamina, diazepam, omeprazol, antagonistas del calcio, IECAs, marihuana, heroína, finasterida, CH, antirretrovirales.
- Idiopática.

3.2. Ginecomastia patológica

A. CLASIFICACIÓN:

Los neoplasias son los procesos más importantes o descartar ante uno ginecomostio, aunque no constituyen la causa más frecuente de dicha entidad.

- Deficiencia en la producción o acción de la testosterona: anorquia congénita, síndrome de Klinefelter (MIR), resistencia androgénica (feminización testicular y síndrome de Reifens-tein), orquitis viral, traumatismo, castración, enfermedades neurológicas y granulomatosas, insuficiencia renal.
- Aumento en la producción de estrógenos: Aumento de secreción de estrógenos: tumores testiculares de células de Leydig y de Sertoli productores de estrógenos (MIR), tumores productores de hCG -coriocarcinoma de testículo, carcinoma de vejiga urinaria o carcinoma broncogénico- (MIR), hermafroditismo verdadero.



Ginecomastia



B. DIAGNÓSTICO:

- El estudio de ginecomastia sólo debe realizarse sistemáticamente si la historia farmacológica sea negativa, lo que indique un crecimiento rápido) o un tamaño mayor de 4 cm.
- Inicio del proceso y presencia de datos de hepatopatía, nefropatía previa o neoplasia

Urografía intravenosa que muestra una falta de repleción en la vejiga en el lado derecho en relación con un tumor vesical.

testicul
ar. Rel
ación e
xhausti
va de t
lo
i
a
r
ados al

paciente.
Medición y exploración de los testículos: obtención de cariotipo si ambos testículos son de tamaño reducido; estudio de un tumor testicular si son asimétricos. La palpación normal no descarta la existencia de una neoplasia testicular.

,x;
(
0
e2
LU



- Análisis de la función renal y hepática.
- Estudio endocrinológico: determinación de la androstendiona sérica o de los 17-cetosteroides en orina de 24 horas (elevados en los estados de feminización suprarrenal), medición del estradiol plasmático y hCG (MIR) (útiles si se detecta una elevación, aunque generalmente los niveles son normales) y de la LH y la testosterona plasmática.
- Dada la frecuente asociación entre neoplasia testicular y ginecomastia, descartadas otras causas, o bien en presencia de hCG o estradiol elevados, es obligado practicar una ecografía o una tomografía computarizada.
- La decisión del estudio endocrinológico depende del contexto clínico; así, por ejemplo, es obligatorio estudiar la ginecomastia asociada a signos de hipoandrogenización.

C. TRATAMIENTO:

- Son indicaciones de cirugía los problemas psicológicos o estéticos graves, el crecimiento continuo y la sospecha de malignidad.
- El riesgo relativo de carcinoma de mama aumenta en los varones con ginecomastia, pero es bastante escaso (MIR).
- La radiación profiláctica de la mama antes del tratamiento con estrógenos es una medida eficaz para prevenir la ginecomastia y muestra un índice muy bajo de complicaciones.
- El tratamiento con antiestrógenos (tamoxifeno), puede estar indicado en casos de ginecomastia dolorosa en pacientes que no pueden recibir ningún otro tratamiento.
- Los inhibidores de la aromatasa (testolactona, anastrozol, fadrozol, letrozol, fromestane) pueden ser eficaces en la fase proliferativa temprana del trastorno. En un estudio aleatorio de varones con ginecomastia, el anastrozol no resultó más efectivo que el placebo para disminuir el tamaño mamario.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 01045

Mamografía con compresión que muestra una masa calcificada y espiculada en el contexto de un cáncer de mama.

MIR 02 (7312): Un hombre de 28 años, refiere ginecomastia bilateral dolorosa de reciente instauración. Ante la sospecha de enfermedad severa tratable ¿qué debe solicitar de forma inmediata?

1. Nivel de prolactina.
2. Nivel de estrógenos.
3. Nivel de FSH.
4. Nivel de LH.
5. Nivel de BHCG*.



RESUMEN DE HIPOGONADISMOS

1. GONADOTROPINAS

- La FSH y LH comparten una subunidad alfa común con la TSH y hCG. La subunidad beta es específica para cada gonadotropina.
- En la mujer, la FSH controla el crecimiento y la aromatasa de las células de la capa granulosa del folículo ovárico; la LH estimula la producción androgénica en la capa teca. En el hombre, la FSH estimula la producción de esperma junto con la testosterona; la LH regula la síntesis de testosterona en las células de Leydig.
- La acción principal de la hCG es mantener el cuerpo lúteo y la secreción de progesterona durante las 6-8 primeras semanas de gestación. Permite realizar el diagnóstico más precoz del embarazo. Niveles elevados en tumores germinales (pineal, testículo).
- Retrocontrol positivo hormonal: el aumento del estradiol favorece el pico de LH previo a la ovulación.
- Aumento de la FSH y la LH en la menopausia por el agotamiento funcional del ovario.
- La inhibina, producida por las células de Sertoli y de la granulosa, inhibe selectivamente la FSH.

2. HIPOGONADISMOS

- Defecto en la secreción de los principales esteroides sexuales por las gónadas, debido a trastornos HPT-HPF (hipogonadismos secundarios-terciarios o hipogonadotropos), o por anomalías de la propia gónada (hipogonadismos primarios o hipergonadotropos).
- HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO: Retraso puberal simple como causa funcional más frecuente en el varón; pérdida de peso (anorexia nerviosa) como causa funcional más frecuente en la mujer.
- SÍNDROME DE KALLMAN: Forma más frecuente de déficit aislado de gonadotropinas de carácter no funcional. Hipogonadismo + trastornos de la olfacción + anomalías en la línea media craneofacial.
- Causas más frecuentes de HIPOGONADISMO HIPERGNADOTRÓPICO: síndrome de Klinefelter en el varón; síndrome de Turner en la mujer.
- SÍNDROME DE TURNER:
 - El cariotipo más frecuentemente asociado con el síndrome de Turner es 45 XO
 - Clínica: Talla corta + amenorrea primaria + esterilidad + infantilismo sexual.
 - En el recién nacido: niñas con talla corta + pterigium colli y linfedema en dorso de pies y manos.
 - La cardiopatía congénita más frecuentemente asociada con el síndrome de Turner es la coartación aórtica.
 - Tratamiento: GH, estrógenos-gestágenos.
 - Se deben extirpar las gónadas si lo paciente presenta uno línea celular con gonosoma Y, por el riesgo de degeneración de la gónada disgenética hacia el gonadoblastoma.
 - SÍNDROME DE NOONAN: En ambos sexos, sin alteraciones en el cariotipo. La cardiopatía más frecuentemente asociada es la estenosis pulmonar.
- SÍNDROME DE KLINEFFELTER:
 - El cariotipo más frecuentemente asociado con el síndrome de Klinefelter es 47 XXY (varón con cromatina sexual positiva).
 - Tras la pubertad: Talla alta, hábito eunucoide, ginecomastia, gonadotropinas elevadas, hialinización con azoospermia testicular (testículos de tamaño disminuido y consistencia aumentada).
- Al nacimiento, el hipogonadismo femenino no muestra alteraciones en las características de los genitales externos; pseudohermafroditismo masculino en el varón.
En la edad adulta, disminución de la libido, disminución de los caracteres sexuales secundarios e infertilidad. En la mujer, pérdida del efecto protector de los estrógenos sobre la osteoporosis y la enfermedad cardíaca coronaria.
- Tratamiento del hipogonadismo hipergonadotrópico: Testosterona en el varón, que puede disminuir la espermatogénesis
Estrógenos + gestágenos en la mujer.

3. GINECOMASTIA

- Ginecomastia fisiológica en el recién nacido por la acción de los estrógenos maternos o placentarios.
- Ginecomastia fisiológica en el adolescente asimétrica y muchas veces unilateral. Involuciona de forma espontánea.
- Ginecomastia fisiológica senil por aumento en la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.
- Las neoplasias son los procesos más importantes a descartar ante una ginecomastia.
- En el síndrome de Klinefelter la ginecomastia se produce por deficiencia en la producción de la testosterona.
- Los tumores testiculares de células de Leydig y de Sertoli y los tumores productores de hCG producen ginecomastia por un aumento en la secreción de estrógenos.
 - La espironolactona y la cimetidina producen ginecomastia al inhibir la síntesis o la acción de la testosterona.
 - El estudio endocrinológico de un paciente con ginecomastia incluye la determinación de androstendiona sérica o de 17-cetosteroides en orina de 24 horas, estradiol plasmático y hCG, y LH y testosterona en plasma.
 - Sólo en un 50% o menos de pacientes se llega a un diagnóstico etiológico positivo.
 - El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones con ginecomastia, pero es bastante escaso.



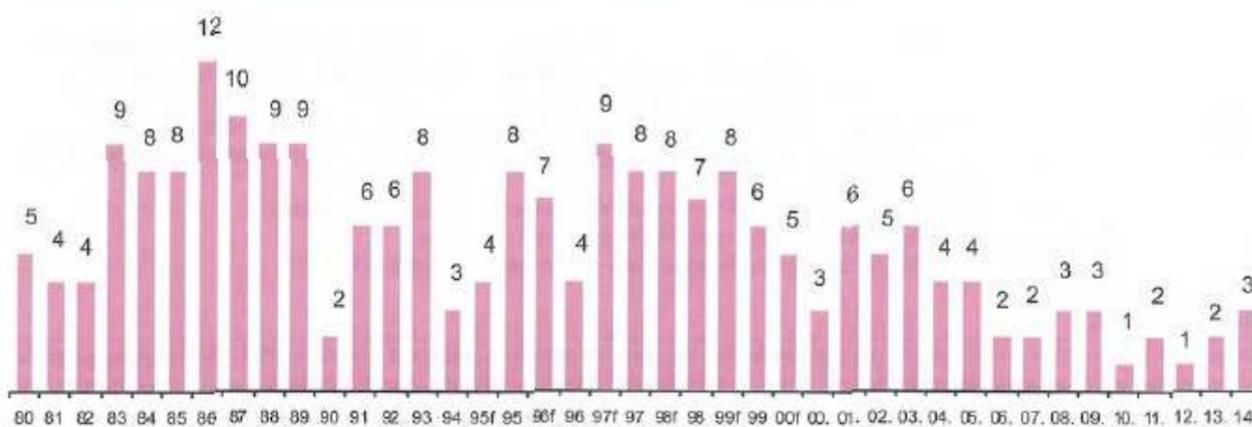
٤٥
٤٤
٤٣
٤٢
٤١

٤٠

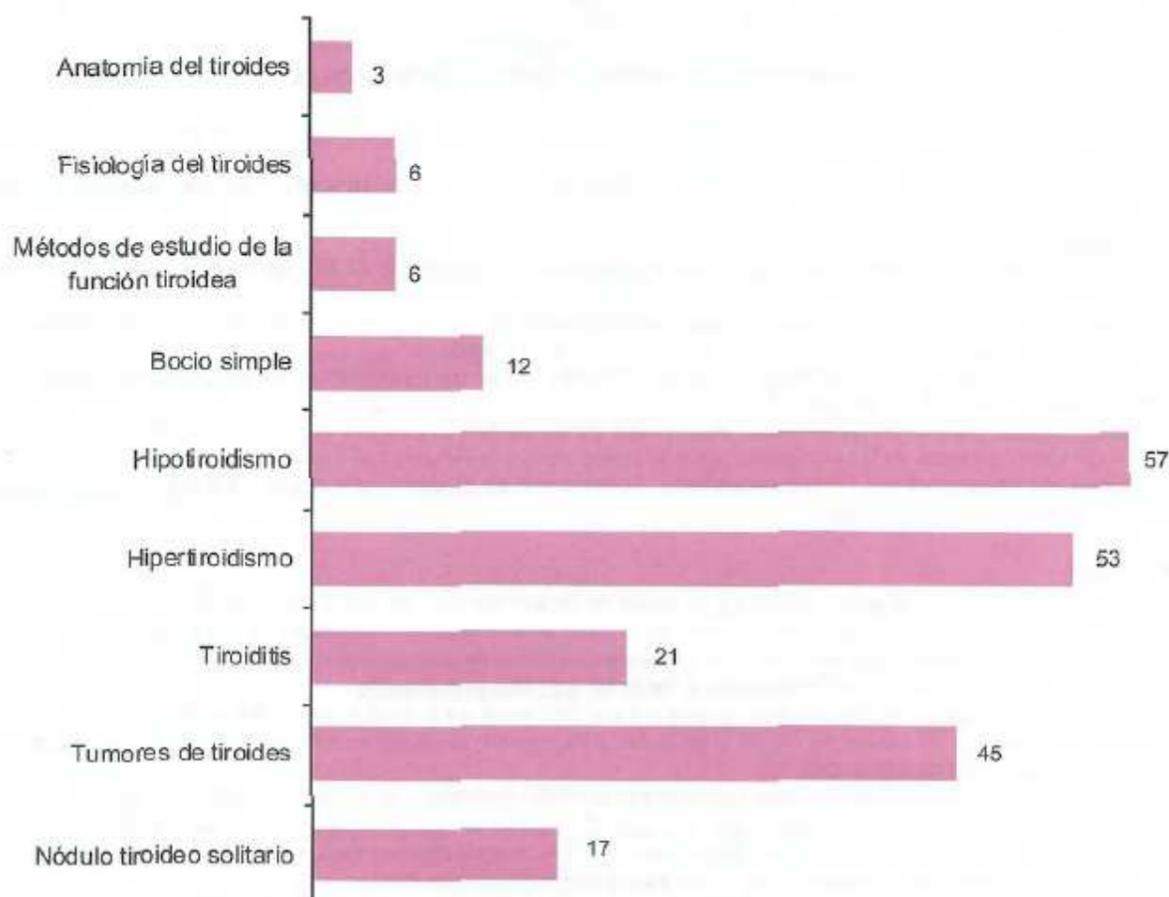


Tiroides

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema





Imprescindible

1. TSH sérico basal: mejor parámetro bioquímico para el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo primario (?MIR).
2. El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves está causado por TSI (inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides) dirigidas contra el TSH-R(receptor de la hormona estimuladora del tiroides) (4MIR).
3. PRONÓSTICO DE LOS TUMORES TIROIDEOS: Mejor \diamond PAPILAR / FOLICULAR / MEDULAR / ANAPLÁSICO E- Peor (4 MIR).

SITUACIONES ASOCIADAS CON DISMINUCIÓN DE LA CONVERSIÓN PERIFÉRICA DE T₄ Y T₃: (SÍNDROME DE T₃ BAJA)

I. FISIOLÓGICAS

- Vida fetal y neonatal tempranas.
- Edad senil.

II. PATOLÓGICAS

- Ayuno (MIR).
- Malnutrición (MIR).
- Enfermedad sistémica (MIR).
- Traumatismo.
- Estado postoperatorio.
- Fármacos (propiltiouracilo (MIR), dexametasona, propranolol (4MIR), amiodarona (MIR)).
- Agentes de contraste radiográfico yodados (MIR) (ipodato, iopanoato).

4. FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TBG

| FACTORES | T ₄ , FT ₄ | T ₃ , FT ₃ |
|----------------|--|---|
| | NORMAL TOTAL DE FT ₄ NORMAL | |
| GENÉTICOS | Alteración hereditaria con concentración de TBG Alteración hereditaria con ausencia o alta concentración baja de TBG (ligado al X) | |
| ADQUIRIDOS: | | |
| - HORMONALES | - Estrógenos (MIR) usados como anticonceptivos (2MIR) o agentes anticancerosos (MIR) - Estados hiperestrogénicos: embarazo (3MIR), R.N., embarazo molar y tumores productores de estrógenos | - Andrógenos y esteroides anabólicos - Glucocorticoides a grandes dosis |
| - ENFERMEDADES | Porfiria aguda intermitente (MIR) Hepatitis infecciosa y hepatitis crónica activa (MIR) | Malnutrición Síndrome nefrótico (MIR) |
| - DROGAS | Mieloma Enfermedades del colágeno Cirrosis biliar (3MIR) | Enteropatía pierde-proteínas Cirrosis hepática Acromegalia activa Asparaginasa, mitotane, aspirina |
| | Perfenacina, heroína y metadona, clofibrato, 5-fluoruracilo, tamoxifeno (MIR) | |

1. Calcitonina (diagnóstico precoz y seguimiento) en el carcinoma medular de tiroides (3MIR)
2. Tirotoxicosis facticia (3MIR): Tirotoxicosis producida por la administración de hormonas tiroideas. Ausencia de bocio, los niveles plasmáticos de T₄ y T₃ expresan exclusivamente la toma exógena de la hormona, ya que la producción endógena se encuentra abolida (TSH sérico suprimida, tiroglobulina disminuida) (2MIR)
3. Carcinoma folicular de tiroides: PMF no diagnóstica: (MIR) se debe valorar la penetración de la cápsula, la infiltración del parénquima tiroideo vecino y la invasión de vasos para diferenciar formas malignas de benignas (2MIR).
4. El tumor papilar de tiroides es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye el 70-90% de los tumores malignos del tiroides bien diferenciados, también en los niños (MIR).
5. Es característico del hipotiroidismo: Disminución del gasto cardíaco por reducción del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. Aumento del área cardíaca en la radiografía de tórax (por cardiomegalia o por derrame pericárdico (MIR). ADH aumentada (hiponatremia dilucional) (2MIR).
6. En el tratamiento del Hipertiroidismo, las tionamidas pueden producir agranulocitosis súbita (efecto más grave), en menos del 1% de los pacientes (2MIR)

CRITERIOS DE ELECCION DEL TIPO DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

TRATAMIENTO MÉDICO:

- Enfermo joven.
- Inicio reciente de la enfermedad.
- Bocio ausente o de pequeño tamaño.
- Embarazo (propiltiouracilo (2MIR) a la dosis más baja posible; tiroidectomía subtotal en el 2° trimestre si la dosis necesaria para controlar los síntomas es 2: a 300 mg/día).
- Buenas posibilidades de control de la evolución.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

- Edad inferior a 40-45 años.
- Bocio de gran tamaño.
- Fracaso del tratamiento médico a largo plazo.





- Indicación social de tratamiento definitivo.

TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO:

- Edad superior a los 40-45 años.
- Bocio ausente o de pequeño tamaño.
- Paciente con cardiopatía de base.
- Cirugía tiroidea previa.
- Indicación social de tratamiento definitivo.

5. Tiroiditis de Quervain (5 MIR)

| FASE | FISIOPATOLOGÍA | CLÍNICA | DATOS ANALÍTICOS |
|--------------------|---|--|--|
| PRÓDROMOS | Inflamación incipiente | Infección respiratoria, mialgias, fiebre | |
| ACTIVA | - Reacción inflamatoria - Descarga de hormonas tiroideas al plasma (MIR) | - Aumento del tiroides, dolor, fiebre (6 MIR) - Taquicardia, pérdida de peso (MIR), temblor | - Aumento de la VSG (4 MIR) - Elevación de la interleucina-6 (IL-6). - Elevación de T ₃ y T ₄ , TSH abolida (3 MIR) - Inhibición de la captación de I ¹²⁵ (4 MIR) - Gammagrafía "blanca" (MIR) - Falta de respuesta de la TSH a la TRH |
| RESOLUCIÓN | - Remisión de la inflamación - Recuperación de la función tiroidea | - Desaparición del dolor - Posible hipotiroidismo transitorio | - Normalización de la VSG - T ₃ y T ₄ normales o bajas |
| RECUPERACIÓN TOTAL | | | Normales |

6. Tiroiditis de Hashimoto: Acs. Antimicrosomales (antiperoxidasa) y antitiroglobulina (97%) (2 MIR): también pueden aparecer en pacientes eutiroideos (5-15% de mujeres, hasta el 2% de varones), en casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario (MIR)

7. FACTORES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER EN UN NÓDULO TIROIDEO

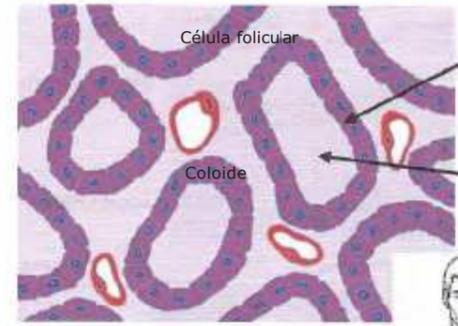
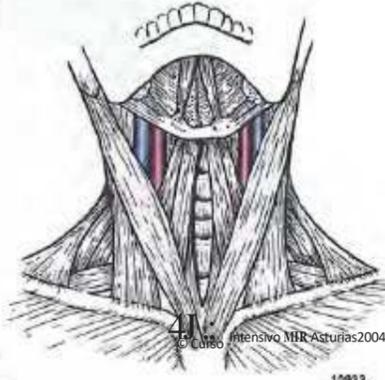
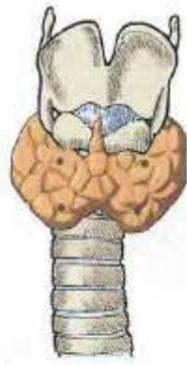
- Antecedentes de radiación de cabeza o cuello (2 MIR).
- Aparición reciente.
- Crecimiento rápido.
- Sexo masculino (MIR).
- Edad inferior a 20 años o superior a 60 (MIR).
- Nódulo solitario, consistente, dominante (MIR).
- Nódulo fijo a las estructuras adyacentes.
- Linfadenopatía asociada (MIR).
- Parálisis de nervio recurrente (MIR).
- Metástasis a distancia.
- Tamaño mayor a 4 cm
- Calcitonina sérica elevada (no se recomienda su determinación como parte de la evaluación sistemática de todos los nódulos tiroideos puesto que el carcinoma medular supone < 0'5% de todos los nódulos tiroideos).
- Gammagrafía: nódulo frío (6 MIR).
- Ecografía: lesión sólida (3 MIR).
- Ausencia de regresión con hormona tiroidea

8. FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TBG

| FACTORES | ↑ DE LA CONCENTRACIÓN DE TBG (T ₄ TOTAL ↑, FT ₄ NORMAL) | ↓ DE LA CONCENTRACIÓN DE TBG (T ₄ TOTAL ↓, FT ₄ NORMAL) |
|-----------------------------|--|---|
| GENÉTICOS | Alteración hereditaria con concentración de TBG alta | Alteración hereditaria con ausencia o concentración baja de TBG (ligado al X) |
| ADQUIRIDOS: - HORMONALES | - Estrógenos (MIR) usados como anticonceptivos (2 MIR) o agentes anticancerosos - Estados hiperestrogénicos: embarazo (3 MIR), R.N., embarazo molar y tumores productores de estrógenos | - Andrógenos y esteroides anabólicos (MIR) - Glucocorticoides a grandes dosis |
| - ENFERMEDADES | Porfiria aguda intermitente (MIR) Hepatitis infecciosa y hepatitis crónica activa (MIR) Mieloma Enfermedades del colágeno Cirrosis biliar (3 MIR) | Malnutrición Síndrome nefrótico (MIR) Enteropatía pierde-proteínas Cirrosis hepática Acromegalia activa |
| - DROGAS | Perfenacina, heroína y metadona, clofibrato, 5-fluoruracilo, tamoxifeno (MIR) | Asparaginasa, mitotane, aspirina |

1. Anatomía del tiroides

- La glándula tiroides es el órgano más grande especializado para una función endocrina en el cuerpo humano.
- El tiroides se localiza a nivel del espacio infrahiodeo (MIR) (la región infrahiodea está limitada por arriba por el cuerpo del hioides, por abajo por la horquilla esernal y, por los lados, por los músculos esternocleidomastoideos).
- Tiene un pesb de 12 a 20 g, está muy vascularizado y es de consistencia blanda.



diana, son causas poco frecuentes de agenesia o dishormonogénesis tiroidea y pueden causar hipotiroidismo congénito.

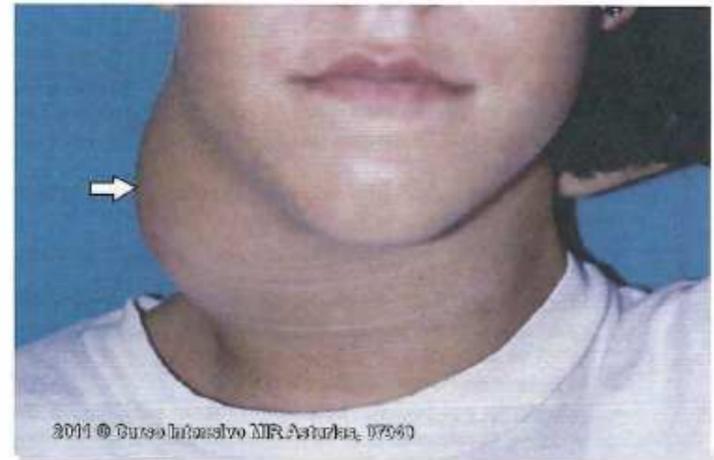
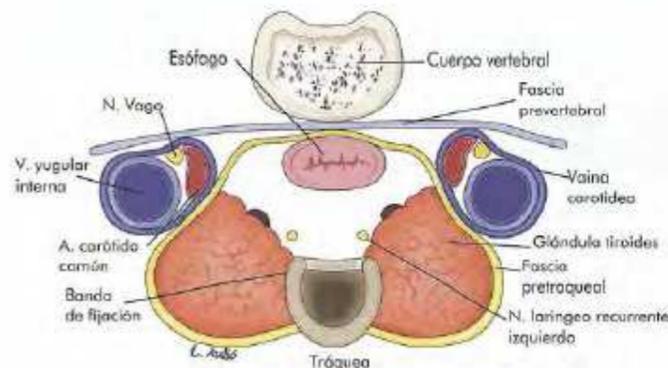
- La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente en la 11^a semana de gestación.
- El tiroides contiene numerosos folículos compuestos de células foliculares que rodean una sustancia coloide que contiene grandes cantidades de tiroglobulina (precursor proteico de las hormonas tiroideas).

©CursoIntensivoMIR Asturias ©cursoIntensivoMIR Asturias2013

> FÍSTULAS BRANQUIALES:

- Generalmente en la región posterior de cada uno de los cuatros polos del tiroides se localiza una glándula paratiroides. Las glándulas paratiroides inferiores emigran de la tercera bolsa faríngea y las superiores de la cuarta, antes de quedar incluidas en la glándula tiroides.
- Los derivados de la cresta neural del cuerpo último branquial dan lugar a las células medulares del tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemiante.
- Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides, y deben identificarse durante la cirugía torácica con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales.

- La fístula del primer arco branquial se abre por delante del pabellón auricular.
- La fístula del segundo arco es la más frecuente de todas las fístulas branquiales. El orificio interno se encuentra en la orofaringe (MIR) y se abre externamente en el borde anterior del esternocleidomastoideo, a la altura del triángulo carotideo
- La fístula del tercer arco se abre a la altura del cartilago cricoides.
- La fístula del cuarto arco se abre junto al manubrio esternal.



Fístula/Quiste branquia/

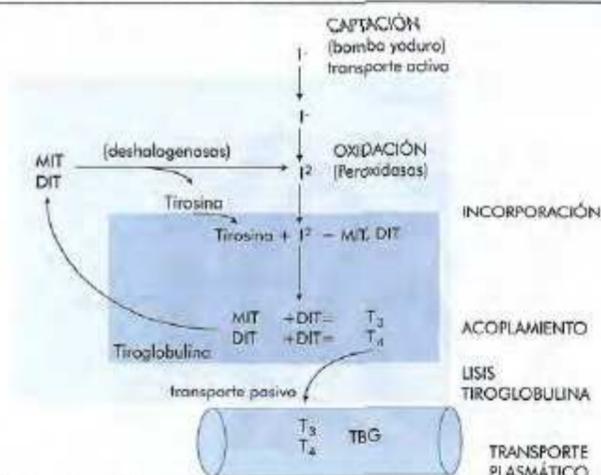
- El tiroides se origina a partir de una evaginación del epitelio faríngeo y de algunos grupos celulares de las bolsas faríngeas laterales durante la 3^a semana de gestación.
- El descenso del esbozo tiroideo en la línea media da lugar al conducto tirogloso, que se extiende desde el orificio ciego, a nivel de la base de la lengua, hasta el istmo tiroideo. La persistencia de restos de tejido a lo largo de este trayecto origina el tiroides lingual, quistes tiroglosos o una estructura contigua al istmo tiroideo denominada lóbulo piramidal.
- La arteria tiroidea superior nace de la arteria carótida común o de la externa, la arteria carótida inferior nace del tronco tirocervical en la arteria subclavia. El drenaje venoso tiene lugar a través de múltiples venas de superficie que confluyen en las venas tiroideas superior, lateral e inferior.
- El desarrollo de glándula tiroides está controlado por una serie de factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción del tiroides (TIF-1), también denominado NK-X2A y TIF-2, también denominado FKHL 15, y las homosecuencias emparejadas-8, se expresan selectivamente pero no exclusivamente en la glándula tiroides. Las mutaciones en estos factores de transcripción del desarrollo o de sus genes

U
O
O
N



2. Fisiología del tiroides

2.1. Hormonosíntesis tiroidea



Bomba de yoduro = "Simportador" Na⁺/I⁻
 MIT = Monoyodotirosina
 DIT = Diyodotirosina
 TBG = Globulina fijadora de hormonas tiroideas

La síntesis de T₄ y T₃ por el tiroides incluye seis pasos:

1. Transporte activo de ión yoduro a través de la membrana basal hacia la célula tiroidea (captación de yodo)
 2. Oxidación de yodo y yodación de grupos tirosilo en la tiroglobulina
 3. Acoplamiento de moléculas de yodotirosina dentro de la tiroglobulina para formar T₃ y T₄.
 4. Proteólisis de la tiroglobulina, con liberación de yodotirosinas libres y yodotirosinas
 5. Desyodación de yodotirosinas dentro de la célula tiroidea con concentración y reutilización del yodo liberado
 6. En ciertas ocasiones, desyodación intratiroidea de T₄ a T₃
- El tiroides es la única fuente de T₄, mientras que tan sólo contribuye al 20% de la T₃ producida diariamente (el 80% restante por transformación de la T₄ a nivel de los tejidos periféricos -hígado-). El tiroides secreta al menos 20 veces más T₄ que T₃.
 - La T₃ tiene una vida media más corta que la T₄, pero es 4-5 veces más potente que la T₄.
 - EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE YODO SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA:
 - Efecto Wolff-Chaikoff: De forma aguda, el aumento del yodo ofertado en la dieta se sigue de un bloqueo (transitorio) en la reacción de organificación y acoplamiento de la síntesis de hormonas tiroideas (MIR).
 - Mixedema por yoduro: La administración prolongada de yoduros condiciona una inhibición persistente de la hormonosíntesis tiroidea (bocio con o sin hipotiroidismo). Este fenómeno es más frecuente durante la vida fetal, en pacientes eutiroides con enfermedad de Graves, tras la cirugía o la administración de radiyodo y en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.
 - Fenómeno Jod-Basedow: La administración de grandes cantidades de yoduros puede inducir un estado de tirotoxicosis.

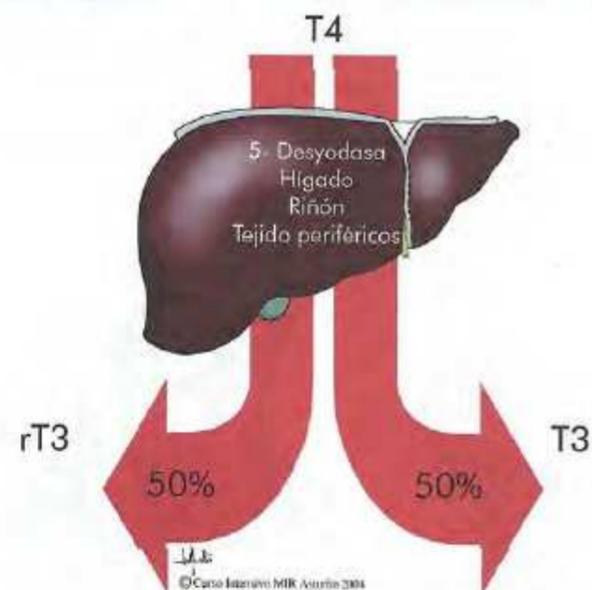
2.2. Metabolismo hormonal

➤ Metabolismo hepático y secreción biliar.

a. PÉRDIDA SECUENCIAL DE ÁTOMOS DE IODO (MONODESYODACIÓN): Determina la cantidad de hormona metabólicamente activa:

- Desyodinasas I ó II: Pérdida de yodo en el anillo externo de la T₄ (posición 5') → T₃.
- Desyodinasas III: Pérdida de yodo en el anillo interno de la T₄ (posición 3) → rT₃ (escasa actividad metabólica).

b. CONJUGACIÓN HEPÁTICA CON GLUCURONATO Y SULFATO.



SITUACIONES ASOCIADAS CON DISMINUCIÓN DE LA CONVERSIÓN PERIFÉRICA DE T₄ Y T₃ (SÍNDROME DE T₃ BAJA)

I. FISIOLÓGICAS

- Vida fetal y neonatal tempranas.
- ¿Edad senil?

II. PATOLÓGICAS

- Ayuno (MIR).
- Malnutrición (MIR).
- Enfermedad sistémica (MIR).
- Traumatismo.
- Estado postoperatorio.
- Fármacos [propiltiouracilo (MIR), dexametasona, propranolol (2 MIR), amiodarona (MIR)].
- Agentes de contraste radiográfico yodados (MIR) (ipodato, iopanoato).



REGLA NEMOTÉCNICA

CONtrasto que el PROpio TIO DE MARADONA disminuye el licor 4→3

CONtrastes radiográficos yodados, PROpanolol, propiTIOuracilo, DEExametasona, aMIODARONA

2.3. Acciones de las hormonas tiroideas

- Las hormonas tiroideas actúan uniéndose a los receptores nucleares, denominándose receptores de hormonas tiroideas (TR) alfa y beta. Tanto el TR_α como el TR_β se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos; el TR_α es abundante en el encéfalo, el riñón o las gónadas, mientras que el TR_β es más elevado en hipófisis e hígado.
- Estimulan el metabolismo basal (excepto en el cerebro, retina, bazo y pulmones).
- ACCIONES SOBRE EL CRECIMIENTO:
 - Estimulan el crecimiento lineal del organismo.
 - Fomentan el crecimiento y desarrollo del encéfalo durante la vida fetal y los primeros años de vida postnatal.
- Aumentan el consumo de carbohidratos por los tejidos.
- Movilizan lípidos del tejido graso (disminuyen el colesterol, fosfolípidos y triglicéridos séricos a pesar de aumentar los ácidos grasos libres).
- Aumentan las necesidades vitamínicas (al aumentar la síntesis enzimática).

ACCIONES SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR:

- Aumentan la frecuencia y el **gasto cardiaco**, y la fuerza del latido (si el incremento de hormona tiroidea es excesivo la fuerza del latido cardiaco disminuye al aumentar el catabolismo proteico).
- Aumenta el consumo miocárdico de **oxígeno (MIR)**.
- La presión arterial media se mantiene (elevación de la presión sistólica y descenso de la presión diastólica).

Desarrollo y mielinización SNC (fetal y neonatal)
Velocidad de procesamiento i actividad sinóptica t

- Aumentan la intensidad y profundidad de la respiración.

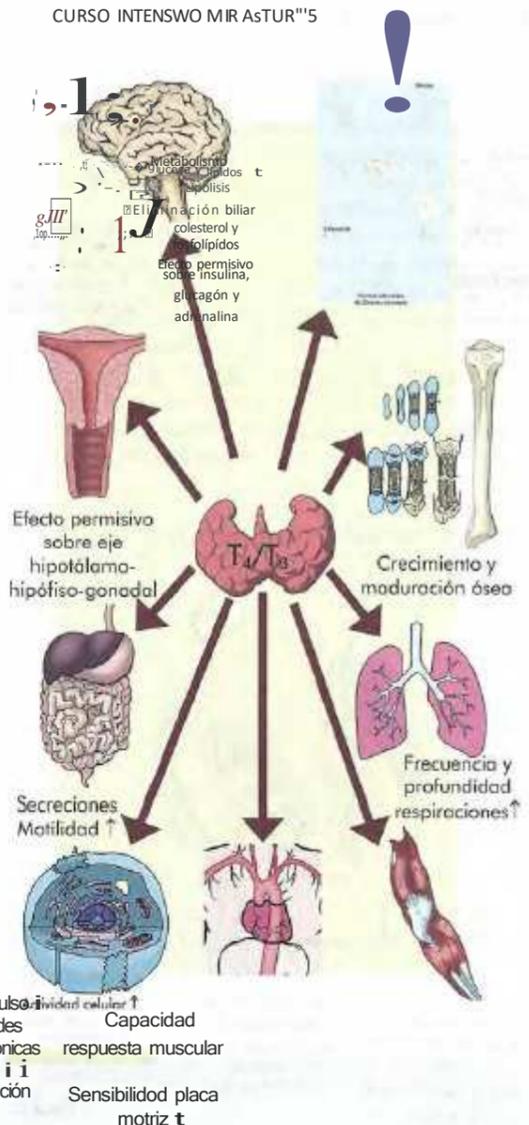
ACCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO: Aumentan la absorción de alimentos, la secreción de jugos digestivos y la motilidad intestinal.

ACCIONES SOBRE EL S.N.C.:

- Aumentan la rapidez de la ideación, a menudo con disociación.
- Temblor muscular fino (**temblor de actitud**) (MIR).
- Dificultad para dormir.
- Aumentan la fuerza muscular (si la producción hormonal es excesiva los músculos se debilitan por el aumento del catabolismo proteico).

EFFECTOS SOBRE OTRAS GLANDULAS ENDOCRINAS:

- Incrementan el metabolismo de la glucosa, y por tanto las necesidades de insulina.
- Aumentan las necesidades de **PTH** al estimular actividades metabólicas relacionadas con la formación ósea.
- Estimulan el catabolismo de los **glucocorticoides** (activan en el hígado la enzima deshidrogenasa de 11 β -hidroxiesteroides que convierte el cortisol en cortisona inactiva).
- Las hormonas tiroideas son necesarias para una correcta función sexual (hipotiroidismo = **menorragia**; hipertiroidismo = **oligo-amenorrea**).



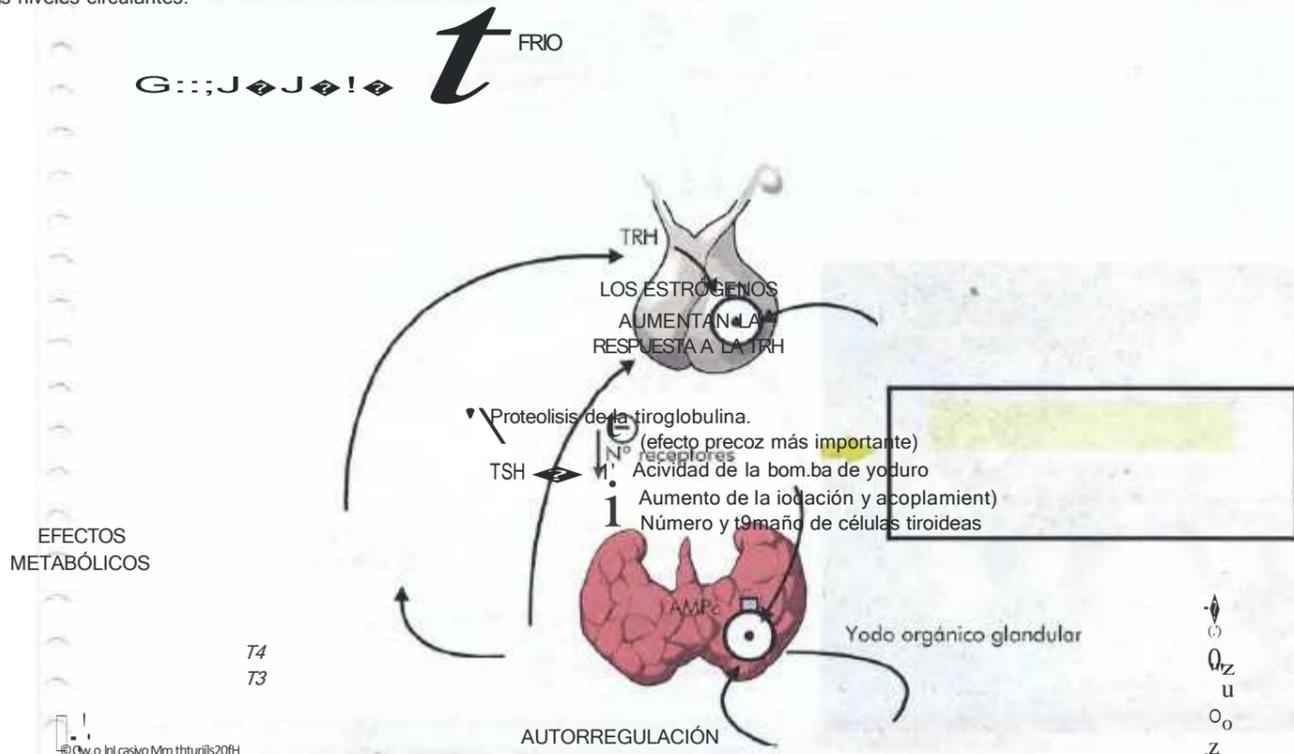
Metabolismo basal t
Consumo O2 t
Producción calor i (MIR)
Enzimas i (cofactores i)
- *ulk;

Presión de pulso i
Propiedades electromecánicas corazón i i
Yasodilatación
Capacidad respuesta muscular
Sensibilidad placa motriz t

© Curso Intensivo MTR Asturias 2004

2.4. Regulación de la función tiroidea

- La TSH, tirotropina u hormona **estimulante** del tiroides (211 aminoácidos) se libera de forma pulsátil, con unos **niveles máximos** por la noche. Vida media plasmática **relativamente larga (50 minutos)**, lo que justifica que las **determinaciones aisladas sean adecuadas** para valorar sus niveles circulantes.



EFFECTOS METABÓLICOS

T4
T3

© Curso Intensivo MTR Asturias 2004



- El eje HPT-HPF-tiroides se regula mediante un sistema de retrocontrol negativo. Cuando se produce un aumento plasmático de hormonas tiroideas disminuye la producción de TSH por un doble mecanismo:
 - Disminuye la expresión de los genes que regulan la síntesis de las subunidades alfa y beta de la TSH.
 - Disminuye el número de receptores para la TRH en la célula tirotrópa de la adenohipófisis (la célula tirotrópa se insensibiliza frente al estímulo de la TRH).
- El yodo contenido en la glándula tiroides (yodo orgánico glandular) ejerce un mecanismo de autorregulación, de tal forma que cuando disminuye la cantidad de yodo, la célula folicular se hace "hipersensible" al estímulo de la TSH.
- Asimismo, los propios efectos metabólicos de las hormonas tiroideas podrían intervenir en la regulación del eje HPT-HPF-tiroides.

2.5. Función tiroidea en el embarazo



Factores que alteran la función tiroidea durante la gestación:

| FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TBG | | |
|---|--|---|
| FACTORES | ↑ DE LA CONCENTRACIÓN DE TBG (T ₄ TOTAL ↑, FT ₄ NORMAL) | ↓ DE LA CONCENTRACIÓN DE TBG (T ₄ TOTAL ↓, FT ₄ NORMAL) |
| GENÉTICOS | Alteración hereditaria con concentración de TBG alta | Alteración hereditaria con ausencia o concentración baja de TBG (ligado al X) |
| ADQUIRIDOS: - HORMONALES | - Estrógenos (MIR) usados como anticonceptivos (2 MIR) o agentes anticancerosos - Estados hiperestrogénicos: embarazo (3 MIR), R.N., embarazo molar y tumores productores de estrógenos | - Andrógenos y esteroides anabólicos (MIR) - Glucocorticoides a grandes dosis |
| - ENFERMEDADES | Porfiria aguda intermitente (MIR) Hepatitis infecciosa y hepatitis crónica activa (MIR) Mieloma Enfermedades del colágeno Cirrosis biliar (3 MIR) | Malnutrición Síndrome nefrótico (MIR) Enteropatía pierde-proteínas Cirrosis hepática Acromegalia activa |
| - DROGAS | Perfenacina, heroína y metadona, clofibrato, 5-fluoruracilo, tamoxifeno (MIR) | Asparaginasa, mitotane, aspirina |



TC de abdomen con contraste intravenoso que muestra esteatosis hepática y varices en un paciente con cirrosis hepática.

ENDOCRINOLOGÍA

- Elevación transitoria de la hCG durante el primer trimestre, que estimula al receptor de la TSH y que justifica un descenso de la TSH, que persiste hasta la mitad de la gestación.
- Elevación de la TBG (globulina fijadora de tiroxina) inducida por los estrógenos.
- Aumento de la eliminación urinaria de yoduro que puede provocar un déficit de producción de hormonas tiroideas en regiones con escasez de yodo.

3. Métodos de estudio de la función tiroidea

3.1. Pruebas directas de la función tiroidea

A. NIVELES PLASMÁTICOS DE HORMONAS TIROIDICAS:

Las hormonas tiroideas circulan en dos formas por el plasma:

a.- Unidas a proteínas:

- TBG (globulina fijadora de tiroxina): fija alrededor del 80% de las hormonas tiroideas, con una afinidad 10-20 veces mayor por la T₄ que por la T₃.
- TBPA (prealbúmina fijadora de tiroxina), TTR o transtiretina: fija un 10% de la T₄, pero poca T₃.
- Albúmina: fija hasta el 10% de la T₄ y el 30% de la T₃.
- Ciertos fármacos (fenitoína, carbamacepina, salicilatos y AINEs) pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas plasmáticas de transporte.

b.- Libres: T₄ (0'03-0'05%) y T₃ (0'3-0'5%).

ES SÓLO LA FRACCIÓN LIBRE EJERCE ACTIVIDAD HORMONAL

La determinación de TSH de alta sensibilidad es el método aislado más sensible para medir la función tiroidea.

B. CAPTACIÓN DE YODO RADIOACTIVO (I¹²³ O I¹³¹):

- La captación tiroidea normal en 24 horas varía entre el 10-30%.
- La captación de yodo radioactivo varía en relación inversa con la concentración plasmática de yoduro, y en relación directa con el estado funcional del tiroides.
- UTILIDAD: Diagnóstico del hipertiroidismo y de aquellos trastornos en los que la tirotoxicosis se asocia a una captación de I radioactivo disminuida (ver etiología de la tirotoxicosis). Apenas discrimina entre hipotiroidismo y función tiroidea normal.
- Contraindicada durante el embarazo.

3.2. Diagnóstico anatómico y tisular

A. GAMMAGRAFÍA TIROIDEA (TC⁹⁹ PERTECNETATO):

Determina el estado funcional de un nódulo tiroideo palpable, y permite evaluar la presencia de tejido tiroideo en masas localizadas a nivel cervical o en región torácica superior.





ncia en el diagnóstico

de la enfermedad nodular del tiroides.

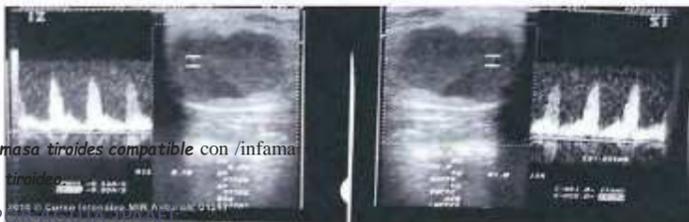
- Se usa también para evaluar el cáncer de tiroides recurrente, incluyendo la posible extensión a los ganglios linfáticos regionales.
- Diferencia masa sólida de masa quística.
- Como guía en una PAAF

E

C

O

G



ECO de tiroides que muestra una masa tiroides compatible con /infam

C. BIOPSIA O ASPIRACIÓN P

Evaluación del nódulo tiroideo.

Mejor método para diferenciar la enfermedad tiroidea benigna de la maligna.

D. RADIOGRAFÍA SIMPLE:

Es de escasa utilidad, aunque en ocasiones puede hacer sospechar la existencia de extensión endotorácica de un bocio.

E:OTRAS PRUEBAS

La TAC debe reservarse para aquellos casos en los que la gammagrafía y la ecografía planteen dudas importantes.

La RMN debe usarse en casos muy concretos.

En algunos casos, en especial en el diagnóstico y seguimiento de carcinomas tiroideos, puede ser necesaria la utilización de técnicas de diagnóstico complejas como la PET.

O

I

D

E

A

:

.

S

e



PMF de un nódulo tiroideo

1A. PRUEBA DE RESERVA HIPOFISARIA CON TRH:

Se cuantifica la respuesta de TSH tras estímulo con TRH:

- a.- RESPUESTA DISMINUIDA: Tirotoxicosis (MIR) (excepto resistencia hipofisaria a hormona tiroidea), hipotiroidismo hipotalámico o hipofisario, acromegalia, insuficiencia renal, depresión (2 MIR), tratamiento con esteroides y ancianos varones.
- b.- AMPLIFICADA: Hipotiroidismo primario (MIR).

- La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad midiendo los anticuerpos circulantes frente a la TPO (Peroxidasa tiroidea) y la Tg
- Marcadores tumorales: Tiroglobulina y calcitonina séricas.

c

a

d

a

v

e

c

o

n

2

m

4

S

f

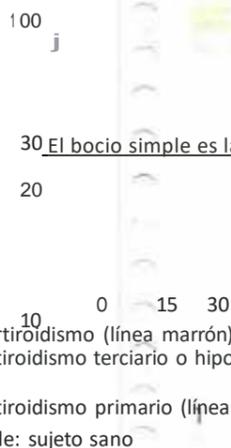
r

e

c

u

e



El bocio simple es la enfermedad más común del tiroides (Fa-

1. Bocio difuso no tóxico, bocio simple o coloide

A. CONCEPTO:

- En ocasiones se le denomina bocio simple debido a la ausencia de anticuerpos.

a. BOCIO ENDÉMICO: Aparece en una zona en la que al menos el 5% de la población general se encuentra afectada en mayor o menor grado. Casi siempre es secundario a un déficit de yodo

n el h

ipertir

oidism

o, el

exceso

de h

ormon

as tiro

ideas

provoc

a

na dis

minuci

ón del

núm

ero d

e rece

ptores

para

la TR

H en

la

élula ti

rotrop

a (res

puesta

dismi

nuida).

cir el c

ontrari

o, en

el hipo

tiroidis

mo la

dismi

nución

de la

s hor-

onas t

iroidea

s plas

mática

s justif

ica qu

e, por

el me

canis

mo de

é troco

ntrol,

en la

célula

tiroto

poisis

I número de r / ecepto res (re spuest a aumentada).
).
i
t
a prueba de
ba de
estimul
ación
con TR
H ha s

ido re
empla
zada p
rácti-
o
l
ament o
e por lg
a dete í
rminaca
ión de
TSH c /
on an J
álisis ué
ltrasent
sible. i
c
a

IR 03
(7558)

T
: Toda
C
s las s

iguient = Hipotiroidismo secundario o hipofisario (línea marrón) en la dieta.

es_pru
ebas c
omple
mentb

rias

on_re
come
ndada
s en l
a ruti
na día
gnósti
ca de
la de
menci
a.

ENOS
una t*
uál es
ésta?:

- e B. PRUEBA DE SUPRESIÓN POR T3:
 - Determina si la función tiroidea es autónoma: se administra T₃ para inhibir la producción endógena de TSH y dejar únicamente de manifiesto el tejido tiroideo autónomo (aquel tejido que no precisa del estímulo de la TSH para producir hormonas tiroideas).
 - Una prueba de supresión normal permite descartar el diagnóstico de hipertiroidismo. En el hipertiroidismo se observa siempre una respuesta patológica, con independencia de la etiología.
- L • Sin embargo, una prueba de supresión patológica no es patognomónica de hipertiroidismo (puede persistir después del tratamiento del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves y se observa en un 50% de pacientes eutiroideos con oftalmopatía por enfermedad de Graves).

C. PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON TSH:
Evaluación del nódulo tiroideo caliente (con la administración de TSH ponemos de manifiesto tejido tiroideo inhibido).

3.4. Índices metabólicos del estado del tiroides

Sin sensibilidad ni especificidad para su uso sistemático (índice metabólico basal, tiempos de contracción y relajación del reflejo tendinoso profundo...).

3.5. Otros estudios

Determinación de anticuerpos antitiroideos (aes. antiperoxidasa, antitiroglobulina, TSI, anticuerpos circulantes contra T₃ o T₄ -más frecuentes los anticuerpos anti-T₃ que anti-T₄-).

90 7- • Aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides, no producido por procesos inflamatorios ni neoplásicos, ni asociado inicialmente a tirotoxicosis o hipotiroidismo.

3

sencia de nódulos o bocio coloide por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide.

4

s

,5
<1)

02

111

M

5



b. **BOCIO ESPORÁDICO:** Historia familiar. Alteraciones en la biosíntesis o en la secreción de las hormonas tiroideas.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00433

TC de tórax con contraste intravenoso, que muestra una masa situada en mediastino anterior que desplaza la traquea hacia la izquierda con captación de contraste, compatible con un bocio endotorácico.

B. ETIOLOGÍA:

a. YODO:

- **Déficit de ingesta:** Bocio endémico (ingesta diaria media recomendada de 150 µg/día para adultos, 90-120 µg/día para niños y 200 µg/día para embarazadas).
- **Exceso de aporte:** amiodarona y ciertas algas marinas (Japón).

b. INGESTA DE BOCIÓGENOS:

- **Alteración de la captación tiroidea del yodo:**
 - Aniones monovalentes (tiocianato, perclorato).
 - Tioglucósidos (berza).
 - Glucósidos cianogénicos y linamarina (mandioca).
- **Déficit en la organificación:**
 - **Fármacos:** Tionamidas.
 - De origen vegetal: goitrina o L-5-vinil-2-tiooxazolidina (nabos) y C-glucosilflavonas (mijo).
- **Interferencia en la liberación de hormonas tiroideas:**
 - Exceso de yodo, litio (3 MIR).
 - Vinblastina y colchicina.
- **Aumento de la excreción fecal de tiroxina:** Soja, nuez, girasol, cacahuete y algodón.

c. DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA HORMONOSÍNTESIS:

La mayor parte de estos trastornos se deben a mutaciones recesivas de los genes que codifican la peroxidasa (TPO) o la tiroglobulina (Tg).

- **Alteraciones en la organificación:** Alteración de peroxidasas. Síndrome de Pendred (asociado con sordera neurosensorial y alteraciones de la pigmentación) (MIR).



Síndrome de Pendred

ENDOCRINOLOGÍA



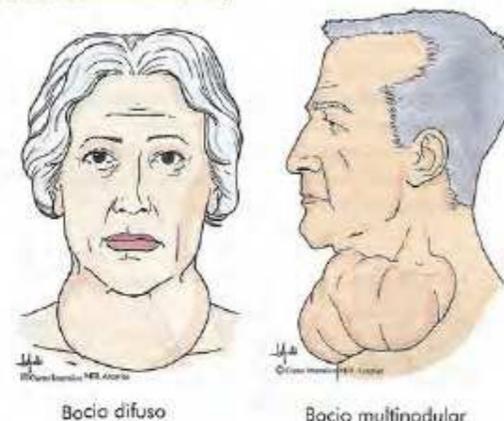
El tratamiento con litio puede producir bocio e hipotiroidismo. (3+)

C. PATOGENIA:

- La depleción del yodo orgánico glandular junto con el trastorno en la síntesis de hormonas tiroideas aumenta la respuesta de la estructura y función tiroidea a la TSH, que inicialmente se mantiene dentro de límites normales.
- Si el proceso avanza, o si la causa primariamente es grave, la respuesta compensadora incluye la hipersecreción de TSH, existiendo el riesgo de evolución hacia el bocio hipotiroidico.

D. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- **HIPERTROFIA** uniforme, **HIPERPLASIA** y aumento de la vascularización.
- **BOCIO COLOIDE:** Involución del tejido con zonas en las que los folículos se encuentran aumentados y rellenos de material coloidal, y áreas con restos de hiperplasia.
- **BOCIO NODULAR:** La fibrosis separa nódulos hiperplásicos e involutivos. La evolución de la fase multinodular se caracteriza casi siempre por el desarrollo de autonomía funcional (bocio tóxico multinodular).



E. CLÍNICA:

- Bocio difuso y firme, pero no duro (excepta en fase nodular).
- Palpación indolora.
- Eutiroides durante muchos años o incluso toda la vida.
 - **Hipotiroidismo:** Déficit intenso de yodo, dishormonogénesis grave.
 - **Hipertiroidismo:** Bocio tóxico multinodular.
 - Clínica local por compresión de estructuras vecinas:
- **Signo de Pemberton:** plétora facial, mareo y síncope al elevar los brazos por encima de la cabeza, en grandes bocios retroesternales, (es una maniobra que desplaza el tiroides al estrecho torácico superior).
- **Para evaluar el bocio retroesternal en los pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse medidas del flujo respiratorio y TAC o RMN.** La ecografía no suele estar indicada en la evaluación del bocio difuso, a menos que en la exploración física se detecte un nódulo palpable.
- La ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente **sugiere neoplasia**.
- La hemorragia súbita intranodular puede ocasionar una tumefacción dolorosa aguda a nivel del cuello y empeorar la sintomatología compresiva.
- **La aparición de un nódulo dominante sugiere la presencia de un carcinoma**, sobre todo si hay hemorragia con aumento rápido de tamaño del bocio y pérdida de la capacidad de acumulación del yodo o tecnecio.

F. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO:

- En zonas de endemia bociosa con déficit grave de yodo, la enfermedad afecta por igual a ambos sexos y aparece precozmente en la infancia. Si la gravedad de la endemia es



- menor, aparece más tardíamente y afecta preferentemente al sexo femenino.
- En el varón, el bocio endémico iniciado en la infancia puede disminuir o incluso desaparecer después de la pubertad; esto rara vez ocurre en la mujer.
- En general, no se considera que el bocio favorezca el desarrollo de neoplasias tiroideas.

G. PROFILAXIS:

- Yodificación de la sal de cocina y de mesa.
- Aceite yodado (oral o intramuscular).

H. TRATAMIENTO:

a. TRATAMIENTO MÉDICO:

- En fases iniciales, antes de que aparezcan fenómenos de involución o nodularidad (MIR).
- Administración de levotiroxina sódica durante 3-12 meses hasta conseguir la regresión o desaparición.
- Previamente descartar autonomía funcional
- Dosis iniciales más bajas en el anciano. En pacientes con riesgo de desmineralización ósea el tratamiento se debe administrar a una dosis ligeramente inferior a la dosis supresora plena.

b. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

- Indicado en casos de compresión, sospecha de malignidad o problemas estéticos (MIR).
- Tiroidectomía subtotal + levotiroxina a dosis supresoras para prevenir la reaparición del bocio.
- La tiroidectomía subtotal no constituye una medida profiláctica eficaz contra el desarrollo de carcinoma tiroideo en casos de bocio multinodular no tóxico.
- Las paratiroides tienen poco riesgo de lesionarse en la tiroidectomía subtotal (MIR).
- La causa más frecuente de lesión del nervio recurrente es la cirugía tiroidea.

c. ACTITUD EXPECTANTE: Si se encuentra en fases avanzadas y no cumple ningún criterio de tratamiento quirúrgico (MIR).

d. RADIOYODO: Tratamiento del bocio en fase multinodular, recomendada en pacientes de edad avanzada y/o con contraindicaciones para la cirugía.

repeMIR

La parálisis del nervio laríngeo inferior o recurrente se caracteriza por disfonía (voz bitonal). (3+)

repeMIR

La parálisis de nervio laríngeo superior cursa con aspiración por vías falsas (por anestesia laríngea) y disfonía. (3+)

MIR 00 FAMILIA (6621): Si durante una intervención quirúrgica de tiroides secioriamos el nervio recurrente derecho de un paciente, ¿cuál sería, entre las siguientes la alteración clínica más probable?

1. Disnea y posición media de la cuerda vocal derecha.
2. Disfonía y posición paramediana de la cuerda vocal derecha*.
3. Vos bitonal y posición intermedia de la cuerda vocal izquierda.
4. Disnea intensa con posición paramediana bilateral.
5. Posición lateral o respiratoria de la cuerda ipsilateral.

5.1. Etiología

El déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero.

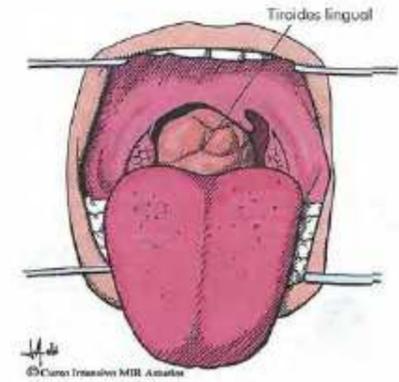
En las áreas en que hay suficiente yodo, la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas iatrogénicas (tratamiento del hipertiroidismo) son más frecuentes.

- El hipotiroidismo primario es la causa más frecuente (95%) de déficit de hormonas tiroideas.
- Más frecuente en sexo femenino (hasta un 10% de mujeres > 60 años presentan hipotiroidismo subclínico).
- El riesgo anual de padecer hipotiroidismo clínico es del 4% cuando éste se asocia con anticuerpos anti-peroxidasa positivos.
- Los pacientes con hepatitis crónica C tratados con interferón a pegilado junto con ribavirina pueden desarrollar cualquier tipo de alteración tiroidea fundamentalmente hipo e hiperfunción tiroideas.
- La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito es la disgenesia tiroidea (defecto congénito del desarrollo embriológico del tiroides).

RECORDEMOS

| CLÍNICA | NERVIO / MUSCULATURA AFECTADA |
|---|--|
| VOZ BITONAL (3 MIR) Cuerda vocal en posición paramediana (MIR) | Nervio laríngeo inferior o recurrente (MIR) Todos los músculos laríngeos intrínsecos excepto el cricotiroides (MIR) |
| FATIGA DE VOZ CON PÉRDIDA DE TIMBRE (MIR) | Nervio laríngeo superior (*) (MIR) Músculo cricotiroides |

(*) La rama interna del nervio laríngeo superior es fundamentalmente sensitiva (inerva la mucosa de la epiglotis, la base de la lengua, la porción supraglótica de la laringe y la mucosa de la cara anterior de la laringe). La rama externa inerva a los músculos cricotiroides.
- La musculatura extrínseca de la laringe está innervada por el nervio hipogloso.



Disgenesia tiroidea (tiroides lingual)

RECORDEMOS

Superior = Sensibilidad (+ muse. cricotiroides)
Inferior = musculatura Intrínseca

A. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO:

- Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica.
- Iatrogénico: ¹³¹I, tiroidectomía, radioterapia cervical para tratamiento de linfoma o cáncer.
- Fármacos: exceso de yodo (incluidos medios de contraste a base de yodo y amiodarona), litio, antitiroideos, ácido p-aminosalicílico, interferón a, aminoglutetimida.



- **Hipotiroidismo congénito:** disgenesia tiroidea, dishormonogénesis.
- **Déficit de yodo.**
- **Enfermedades infiltrativas.** (amiloidosis, sarcoidosis, esclerodermia...)



Radiografía de los dedos de la mano que muestran calcificaciones de partes blandas en un paciente con esclerodermia.

B. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO:

- **Hipopituitarismo (tumores, cirugía, traumatismos...).**
- Enfermedades hipotalámicas.
- TSH inactiva (puede cursar con TSH discretamente elevada).
- Tratamiento con bexaroteno o con GH.

C. RESISTENCIA A HORMONAS TIROTROPAS O TIROIDEAS:

- **Resistencia periférica a la acción de T₃ y T₄.**
- **Neutralización de TSH o de hormonas tiroideas por anticuerpos.**

D. SIDA Y FUNCIÓN TIROIDEA

Rara vez se desarrolla hipotiroidismo en los pacientes con SIDA secundario a tiroiditis por *Pneumocystis jiroveci* o a afectación tiroidea por sarcoma de Kaposi.

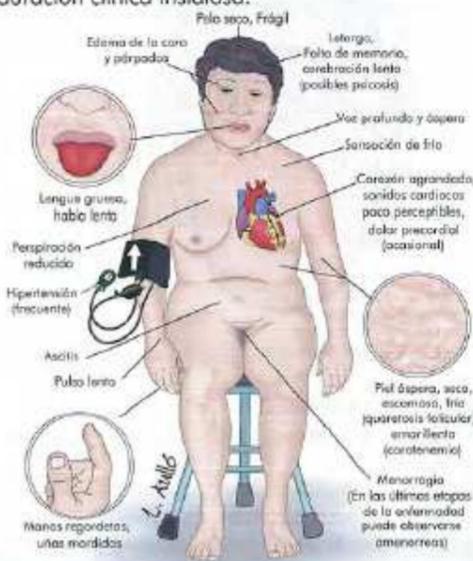
5.2. Anatomía patológica

MIXEDEMA DEL ADULTO: Acúmulo en la piel de material metamacrómico formado por la combinación de proteínas y mucopolisacáridos; relacionado con la duración y el grado de hipotiroidismo.

5.3. Clínica

A. HIPOTIROIDISMO DEL ADULTO:

- El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años.
- Instauración clínica insidiosa.



ENDOCRINOLOGÍA

a. ALTERACIONES GENERALES:

- **Astenia (síntoma más frecuente).**
- Aumento de la sensibilidad al frío.
- **Disminución del apetito y peso normal o aumentado (MIR) por depósito de material mucoide.**
- Voz ronca y áspera.
- Tiroides casi nunca palpable.

b. PIEL Y FANERAS:

- **Infiltración mucoide de la piel (mixedema del adulto) sobre todo en cara, nuca y dorso de las manos y pies, que no deja fovea a la presión digital.**
- **Piel seca (SIGNO más frecuente), dura y escamosa de coloración pálido-amarillenta por la frecuente existencia de anemia, vasoconstricción cutánea e hipercarotinemia.**
- **Reducción de la secreción sudorípara y sebácea.**
- **Cabello, cejas (1/3 externo) y pelo corporal secos y frágiles con tendencia a caer.**
- **Uñas quebradizas.**
- **Vitiligo.**



Vitiligo



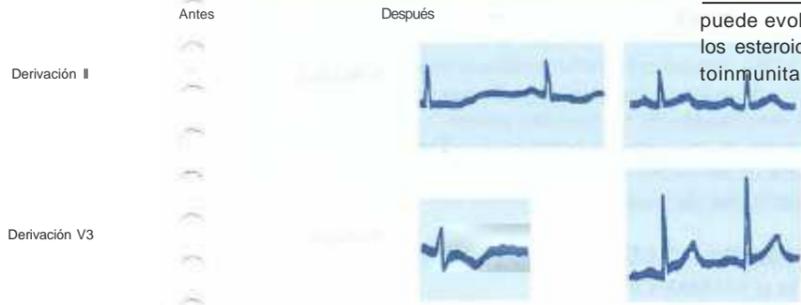
Edema en las manos característico del hipotiroidismo de larga evolución, con uñas de aspecto quebradizo y color amarillento y piel engrosada.



c. APARATO CIRCULATORIO:

- Disminución del gasto cardíaco por reducción del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca.
- Aumento del área cardíaca en la radiografía de tórax (por cardiomegalia o por derrame pericárdico (MIR)).
- Vasoconstricción periférica (hipertensión diastólica).
- EKG: QRS de menor amplitud, T invertida o aplanada.
- Riesgo aumentado de la intoxicación digitálica (MIR).

- Aumento sérico de enzimas de origen muscular (CPK, GOT, LDH) (2 MIR).
- Retardo del periodo de relajación de los reflejos osteotendinosos (reflejo aquileo "majestuoso").
- Síndrome pseudomioclonico.
- Ceguera nocturna, disminución de la agudeza auditiva (derrame en oído medio).
- Encefalopatía de Hashimoto: Síndrome que se asocia a mioclonía y actividad de ondas lentas en el EEG, y que puede evolucionar a confusión, coma y muerte; responde a los esteroides y puede ocurrir en presencia de tiroiditis autoinmunitaria sin hipotiroidismo.



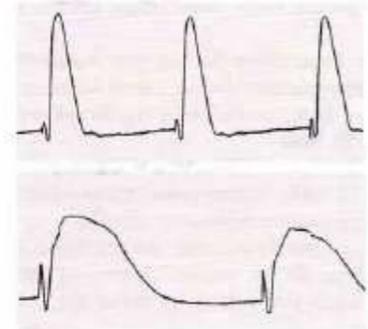
Cambios en el EKG del hipotiroidismo antes y después del tratamiento

d. APARATO RESPIRATORIO:

- La función pulmonar suele ser normal.
- Puede haber disnea por derrame pleural.
- En formas avanzadas hipoventilación alveolar por infiltración de músculos respiratorios y por alteración del centro respiratorio.
- Apnea obstructiva del sueño.

Túnel carpiano

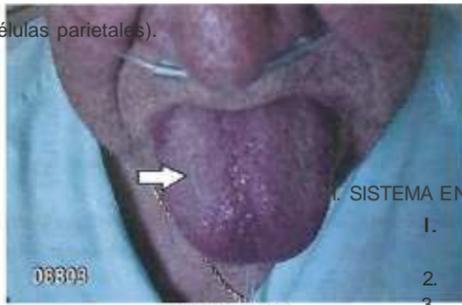
Normal t/2= 263 mseg.



e. APARATO DIGESTIVO:

- Macroglosia.
- Hinchazón y palidez de encías.
- Disminución de los movimientos peristálticos con estreñimiento (MIR), íleo adinámico y pseudo-obstrucción intestinal (MIR).
- Raramente ascitis.
- Aclorhidria (anticuerpos frente a células parietales).

Hipotiroidico t/2 = 780 mseg.



Macroglosia

Reflexograma aquileo

SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO:

- Hipertrofia e hiperplasia de las células tirotropas (agrandamiento de la silla turca) (MIR).
- Hiperprolactinemia.
- ADH aumentada (hiponatremia dilucional) (2 MIR).
- Prolongación de la vida media del cortisol (respuesta inadecuada al estrés).
- Disminución de la libido y aparición de ciclos anovulatorios con menorragia en la mujer (MIR); en el varón, disminución de la libido, impotencia y oligospermia.
- Aumento de la colesterolemia (LDL) con riesgo aterogénico incrementado (MIR).
- Disminución en los niveles de formación y resorción del hueso (incremento de la densidad ósea).
- Asociación con condrocalcinosis (2 MIR).

f. RIÑÓN: Retraso en la eliminación del agua que lleva a un incremento en el volumen total de agua del organismo y a una hiponatremia dilucional.

g. SANGRE:

- Anemia normo (más frecuentemente) (MIR), macro (2 MIR) o microcítica.
- La anemia macrocítica del hipotiroidismo no muestra rasgos megaloblásticos en médula ósea (MIR).
- Asociación con anemia perniciosa (1 2%).

h. SISTEMAS NERVIOSO Y MUSCULAR Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS:

- Lentitud de funciones intelectuales, con somnolencia y falta de concentración y memoria.
- Ataxia de tipo cerebelosa (MIR) y alteraciones psiquiátricas (depresión, psicosis, demencia) (2 MIR). Síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano (4 MIR).
- Polineuropatía secundaria esencialmente desmielinizante (MIR).
- Debilidad muscular proximal (MIR), rigidez, dolor y calambres (MIR).



Agrandamiento de la silla turca por hipertrofia de células tirotropas



Galactorrea (hiperprolactinemia)

repeMIR

El **síndrome del túnel carpiano** se produce como consecuencia de una **compresión del nervio mediano** (frecuente en **acromegalia, hipotiroidismo y diabetes mellitus**). (4+)

RECORDEMOS

CONDROCALCINOSIS O PSEUDOGOTA

- ✓ Depósito de **crisoles de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado** (3 MIR).
- ✓ **Aumento de la prevalencia con la edad** (2 MIR). En sujetos menores de 50 años debe hacer pensar en procesos metabólicos.
- ✓ **Etiología:** Esporádica (forma más frecuente), familiar, asociada a hiperparatiroidismo, hemosiderosis y hemocromatosis, Wilson, gota, amiloidosis, hipotiroidismo, hipofosfatasa, hipoMg... (5 MIR).
- ✓ La mayoría **asintomáticos**. La rodilla es la articulación más afectada (2 MIR). Puede presentarse como **artritis aguda o pseudogota y como artropatía crónica**.
- ✓ **Radiología:** calcificaciones del cartilago, sobre todo del fibrocartilago de las rodillas (meniscos) (MIR), la sínfisis del pubis, el ligamento triangular del corpo... Suele ser **bilateral y simétrica**.
- ✓ **Confirmación:** cristales de PPCD en líquido sinovial: romboideos con birrefringencia débilmente positiva (2 MIR).

MIR 03 (7611): Señale cuál de las siguientes **anemias macrocíticas** NO muestra rasgos megaloblásticos en la médula ósea:

1. **Anemia de la enfermedad de Biermer.**
2. **Infestación por Diphyllobotrium latum.**
3. **Anemia del hipotiroidismo*.**
4. **Anemia postgastrectomía.**
5. **Anemia asociada a la toma de metotrexato o de trimetopin.**

MIR 13 (10016): Una paciente de 64 años de edad consulta por **fatigabilidad fácil de unos meses de evolución y pérdida de peso**, aunque no ha objetivado pérdida de peso. Nos llama la atención, al observarla, la **facies** que presenta (ver imagen). Antes de proseguir con el interrogatorio y la exploración clínica, se nos ocurre una hipótesis diagnóstica. ¿Cuál de las siguientes pruebas analíticas cree que nos orientaría mejor en nuestra sospecha diagnóstica?



Imagen 9

1. **TSH.***
2. **CK.**
3. **Hemograma, hierro, ferritina.**
4. **Proteinuria.**
5. **ANA.**

Pregunta vinculada a la imagen nº9

MIR 13 (10017): Para **descartar situaciones que puedan simular las manifestaciones de la paciente y establecer un diagnóstico diferencial** deberemos proseguir con el interrogatorio. Uno de los siguientes hábitos o antecedentes sería **difícilmente relacionable** con las alteraciones faciales observadas. Señale cuál.

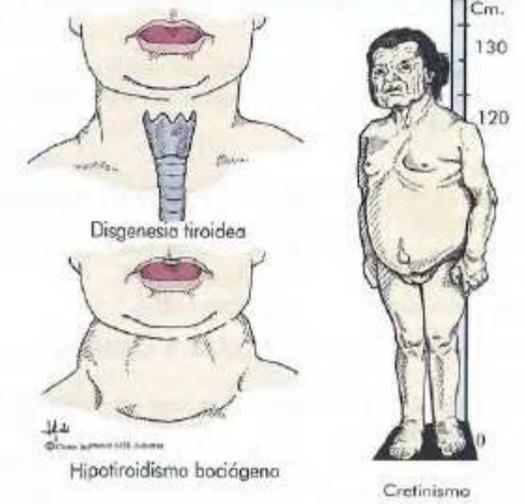
1. **Hábito de estirarse los pelos (tricotilomanía).**
2. **Una enfermedad de transmisión sexual.**
3. **Contacto con personas o áreas geográficas con lepra.**
4. **Ingesta de fármacos.**
5. **Antecedentes de hiperuricemia**

B. HIPOTIROIDISMO DEL RECIÉN NACIDO Y DEL NIÑO:

- Afecta a 1/3.000-4.000 R.N.
- **SUGERIDO POR** dificultad respiratoria, cianosis, **bradicardia (MIR)**, ictericia persistente (MIR), **macroglosia (MIR)**, **hernia umbilical**, somnolencia (2 MIR), **desinterés por la alimentación**, llanto ronco (MIR), estreñimiento (3 MIR), **edema de genitales y extremidades inferiores (MIR)**, existencia de fontanelas amplias con cierre retrasado.



- Se caracteriza además por **graves defectos en el crecimiento lineal y en el desarrollo esquelético + retraso mental profundo (cretinismo)**.
- **Malformaciones cardíacas**, **cuatro veces más frecuentes que en niños sanos**.
- Puede ser transitorio si la madre tiene anticuerpos bloqueantes frente al TSH-R o ha recibido antitiroideos, pero en la mayoría de los casos es permanente.



repeMIR

El estreñimiento es un signo típico de hipotiroidismo. (3+)





C. COMA MIXEDEMATOSO:

- Más frecuente en ancianos (mujeres) (MIR) y en invierno.
- Es la etapa final del hipotiroidismo no tratado.
- Puede producirse espontáneamente o estar precipitado por el frío o por factores que alteran la respiración como fármacos (sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hemorragia digestiva o ACV.
- La historia clínica establece inicio gradual de letargia, la cual progresa hasta estupor o coma.
- En el examen físico se observa bradicardia e hipotermia (con temperaturas que pueden bajar de 25 °C). Además disminución de la excreción de agua con hiponatremia dilucional, hipoglucemia y trastornos ventilatorios (MIR).
- Mortalidad 60%.



Hipotiroidismo clínico avanzado

D. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO:

- Situación asintomática en la cual la reducción de la función tiroidea ha quedado compensada por un aumento de la secreción de TSH.
- Muy frecuente en pacientes con enfermedad de Hashimoto o con enfermedad de Graves, tras el tratamiento con I131 o cirugía.
- Respuesta de TSH aumentada al estímulo de TRH.

5.4 Diagnóstico

- T₄ y T₃ bajas y TSH alta (MIR) (en fases de hipotiroidismo subclínico la T₄ sérica puede ser normal/baja con T₃ normal y TSH ligeramente elevada) (2 MIR).
- TSH sérico basal: mejor parámetro bioquímico para el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo primario (7 MIR).
- Niveles de T₃ o T₄ para el seguimiento del hipotiroidismo secundario o terciario.
- SCREENING NEONATAL: Cuantificación de la TSH entre los 2 y 7 días de vida. Gammagrafía útil en el hipotiroidismo del neonato y del niño.

repeMIR
parámetro bioquímico para el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo primario es la TSH. (7+)

MIR 02 (7309): ¿Cuál de las siguientes opciones considera diagnóstica de hipotiroidismo subclínico teniendo en cuenta que los parámetros de normalidad del laboratorio de referencia son T₄ libre: 0,8-2 ng/dl y TSH: 0,4-4 mU/l y TSH: 0,01 mU/l.

1. T₄ libre: 0,97 ng/dl y TSH: 8,62 mU/l*
2. T₄ libre: 1,78 ng/dl y TSH: 0,18 mU/l
3. T₄ libre: 0,97 ng/dl y TSH: 0,18 mU/l*
4. T₄ libre: 0,97 ng/dl y TSH: 8,62 mU/l*
5. T₄ libre: 1,78 ng/dl y TSH: 0,18 mU/l

5.5 Diagnóstico diferencial

- Hipercolesterolemia sólo en el hipotiroidismo primario.
- En el hipotiroidismo secundario (por deficiencia hipofisaria de TSH) es:
 - Menos frecuente: infiltración mucoide, piel despigmentada y macroglosia.
 - Más frecuente: Amenorrea (MIR), mamas atróficas, silueta cardíaca pequeña, menor presión sanguínea e hipoglucemia (la forma secundaria se corresponde con un hipopituitarismo, donde generalmente existe más de un eje hormonal afectado).
- En pacientes hipotiroideos que presentan una silueta cardíaca pequeña, presión sanguínea disminuida... se debe valorar también una posible insuficiencia suprarrenal primaria asociada (síndrome de Schmidt).
- SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO:
 - Probablemente sea la causa más frecuente de alteraciones en la concentración plasmática de hormonas tiroideas (incluso más que las enfermedades tiroideas intrínsecas) (2 MIR).
 - Pacientes con enfermedades agudas o crónicas no tiroideas que presentan pruebas de función tiroidea anormales por:
 - Disminución de la conversión periférica de T₄ en T₃.
 - Aumento de la conversión de T₄ en rT₃*
 - Menor fijación de las hormonas tiroideas a la TBG.
 - La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas.
 - El patrón hormonal más frecuente es el síndrome del eutiroideo enfermo con T₄ normal (T₄ y TSH normales, T₃ baja y rT₃ elevada) = Síndrome de la T₃ baja.
 - La mayoría de los autores recomienda no administrar hormona tiroidea a menos que los datos clínicos o la amamnesia sugieran la existencia de hipotiroidismo.

MIR 00 (6790): Una paciente sin antecedentes de patología tiroidea sin tratamiento previo, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital en situación clínica de sepsis severa. Presenta una determinación sanguínea de TSH y T₄ libre normales con T₃ bajo. El diagnóstico más probable es:

1. Hipotiroidismo primario.
2. Hipotiroidismo de origen hipotálamo-hipofisario.
3. Síndrome del eutiroideo enfermo*.
4. Hipotiroidismo secundario a medicamentos.
5. Hipotiroidismo subclínico.

5.6. Tratamiento

- En el tratamiento del hipotiroidismo primario el objetivo es normalizar los niveles de TSH (MIR).
- Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta 3-6 meses después de que se restablezcan los niveles normales de TSH.
- Administración ininterrumpida y a dosis adecuadas de levotiroxina (MIR), iniciando el tratamiento con dosis bajas y aumentando la dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos. A dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos. A dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos. A dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos.
- Precauciones especiales en casos graves de evolución prolongada: tensión arterial, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.
- Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria que el tejido tiroideo funciona.
 - Si se sospecha hipotiroidismo hipofisario o hipotálamico, no

anzando la dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos. A dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos. A dosis de mantenimiento tras incrementos progresivos.

d

a, indivi

duos de

edad a

vanzada

y en

paciente

s con h

iper-

...
S
Z
w

a (come
nzar co
n dosis
más b
ajas por
el peli
gro de
desen-

c

adenar
ango (2 MI.

c

2. T4
libre: 0
,56 ng/dl
y TSH:
20,78
mU/1. le
n precis
ar dosis
más b
ajas de
T4 que l
os some
tidos a t
iroi-
3. T4
libre: 1
,25 ng/d
l y TSH:
2,34 m
U/1. dect
omía tot
al, ya q
ue en lo
s primer
os suele
persistir
algo de

d

ebe ini

ciarse

el trata

miento

de sust



después del tratamiento con hidrocortisona (MIR).

- Razones para **AUMENTAR** la dosis de T_4 en pacientes con dosis estable previamente:
 - Embarazo.
 - Alteración de la absorción por colestiramina, colestipol, lovastatina, suplementos de calcio, sulfato ferroso, sucralfato, hidróxido de aluminio o síndrome del intestino corto.
 - Aumento del metabolismo por fenitoína, rifampicina o carbamazepina.
- La cirugía urgente suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroides.
- **TRATAMIENTO DEL COMA MIXEDEMATOSO**

El coma por mixedema es una urgencia médica que debe tratarse en la unidad de cuidados intensivos.

T_4 i.v. / $L-T_3$ (liotironina) i.v. ó nasogástrica (MIR) + Hidrocortisona (MIR) + corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, ventilatorias + calentamiento externo (sólo si la temperatura es inferior a 30° C, ya que puede provocar un shock cardiovascular) + antibioterapia.

MIR 01 (7047): Ante un enfermo diagnosticado de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina, ¿cuál de entre las siguientes determinaciones analíticas, considera la más adecuada para ajustar la dosis del fármaco?:

1. T_4 libre.
2. T_4 total.
3. T_3 libre.
4. TSH*.
5. Tiroglobulina.

MIR 11 (9612): Hombre de 24 años que refiere astenia progresiva desde al menos 6 meses, voz ronca, lentitud del habla, somnolencia e hinchazón de manos, pies y cara. Exploración: pulso a 52 latidos por minuto, cara abotargada y piel seca y pálida. Analítica: Ligera anemia, colesterol 385 mg/dL (normal <220), creatinina 1,3 mg/dL (normal: 0,5-1,1), proteinuria negativa, TSH 187 μ U/mL (normal 0,35-5,5) y T_4 Libre 0,2 ng/dL (normal 0,85-1,86). ¿Qué estrategia le parece más adecuada?:

1. Realizar una ecografía tiroidea antes de iniciar el tratamiento.
2. Determinar la T_3 Libre y realizar una resonancia magnética hipofisaria.
3. Tratar con L-Triyodotironina y una estatina.
4. Tratar con L-Tiroxina y determinar anticuerpos antitiroideos.*
5. Realizar una citología tiroidea, previa al tratamiento.

MIR 14 (10331): ¿Qué enunciado referente al tratamiento sustitutivo con L-tiroxina en un paciente con hipotiroidismo es correcto?

1. Se determinará la función tiroidea a las 48 horas de su inicio para valorar la eficacia.
2. En los pacientes ancianos y con el fin de mejorar la sintomatología de manera rápida, se inicia tratamiento con L-T4 a una dosis de 150-200 microgramos al día.
3. En el embarazo los requerimientos de hormona tiroidea suelen aumentar en unos 50 microgramos al día sobre la dosis previa.*
4. Debe tomarse la medicación en medio de las comidas.
5. Conviene administrar un protector gástrico simultáneamente para evitar una gastritis.

6. Hipertiroidismo

6.1. Etiología de la tirotoxicosis

La tirotoxicosis se define como el estado de exceso de hormonas tiroideas y NO es sinónimo de hipertiroidismo, que es el exceso de función tiroidea.

No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos.

A. TRASTORNOS ASOCIADOS A HIPERFUNCION TIROIDEA:

Captación de I^{131} AUMENTADA, excepto Jod-Basedow

a. PRODUCCIÓN EXCESIVA DE TSH (raro): (MIR)

- **Con tumor hipofisario:**
 - **Macroadenoma** productor de TSH y frecuentemente también GH.
 - Adenoma hipofisario **funcionante menos frecuente** (MIR).
 - Presencia en suero de elevadas cantidades de subunidad α de la TSH.
 - Tratamiento: Cirugía / Radioterapia / Octreótido, lanreotida, I^{131} o antitiroideos.



RMN potenciada en T1 con contraste que muestra una masa sellar y supraselar en relación con un macroadenoma hipofisario.

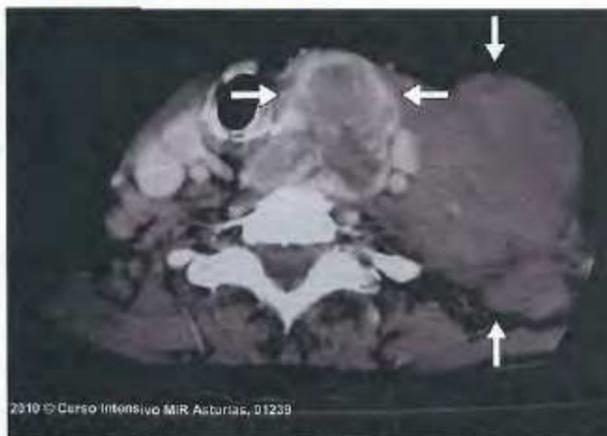
- **Sin tumor hipofisario:**
 - **Resistencia selectiva de las células tirotropas a las hormonas tiroideas.**
 - Familiares.
 - La TSH se suprime con niveles suprafsiológicos de hormona tiroidea y se puede estimular con TRH (MIR).
 - Tratamiento: Bromocriptina u octreótido.

b. ESTIMULADORES TIROIDEOS ANÓMALOS:

- **Enfermedad de Graves-Basedow o de Parry.**
- **Hipertiroidismo asociado a tiroiditis de Hashimoto.**
- **Tumores trofoblásticos: mola hidatiforme, coriocarcinoma de útero o testículo (producción de hCG).**
- Tirotoxicosis gravídica.

c. AUTONOMÍA TIROIDEA INTRÍNSECA:

- **Adenoma hiperfuncionante.**
- **Bocio multinodular tóxico.**



TC cervical con contraste intravenosa que muestra un paciente con bocio multinodular.



d. TIROTOXICOSIS INDUCIDA POR YODO (Jod-Basedow)

(MIR):

- Inducción de tirotoxicosis en un paciente previamente eutiroides, secundario a la administración de grandes cantidades de yoduro o de fármacos con yodo (amiodarona) (3 MIR).
- Este fenómeno ocurre típicamente en regiones con déficit endémico de yodo, en el momento en que se establecen medidas para aumentar la ingestión de éste. También se puede observar en pacientes con bocio multinodular no tóxico tratado con grandes cantidades de yoduros.

e. OTROS:

- Hipertiroidismo referido a la acromegalia.
- Hipertiroidismo referido a la displasia fibrosa polioestótica

B. TRASTORNOS NO ASOCIADOS A HIPERFUNCION TIROIDEA:

TIROIDEA:

Captación DISMINUIDA de ^{131}I (MIR)

a. ALTERACIONES DEL ALMACENAMIENTO HORMONAL:

- Tiroiditis subaguda (MIR).
- Tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria.

b. FUENTES EXTRATIROIDEAS DE LA HORMONA:

- Tirotoxicosis facticia (3 MIR): Tirotoxicosis producida por la administración de hormonas tiroideas. Ausencia de bocio, los niveles plasmáticos de T_4 y T_3 expresan exclusivamente la toma exógena de la hormona, ya que la producción endógena se encuentra abolida (TSH sérico suprimida, tiroglobulina normal) (2 MIR):
 - Administración de T_4 : T_3 elevada, T_4 elevada (MIR) (la T_4 exógena se transforma en T_3).
 - Administración de T_3 : T_3 elevada, T_4 disminuida (MIR) (la T_3 exógena no se puede transformar en T_4).
- Tejido tiroideo ectópico:
 - Carcinoma folicular de tiroides con metástasis funcionantes.
 - Teratoma (estruma ovárico): se asocia también a hipogucemia (MIR).



TC de abdomen con contraste intravenoso, en el que se ve una masa situada en la hemipelvis derecha con grasa en su interior, compatible con un teratoma.

repeMIR

La amiodarona es un antiarrítmico que puede producir una tirotoxicosis inducida por yodo (Jod-Basedow). (3+)

MIR 00 FAMILIA (6515): Mujer de 78 años diagnosticada de cardiopatía hipertensiva con función sistólica conservada, que en los últimos 2 años ha tenido 3 episodios de fibrilación paroxística cardiovertidos eléctricamente. Durante este tiempo ha recibido diversos tratamientos que incluían algunos de los siguientes fármacos: propafenona, amiodarona, digoxina, diltiazem y captopril. Actualmente consulta por un cuadro de 2 meses de evolución de debilidad general y apatía, añadiéndose en la última semana disnea ortostática, hasta ser de origen

El ECG muestra fibrilación auricular con frecuencia ventricular a 130 l.p.m., la RX de tórax cardiomegalia con signos de congestión pulmonar y el estudio de función tiroidea una T4 libre elevada con una TSH indetectable. ¿Cuál de los fármacos utilizados puede ser el responsable del cuadro que, actualmente, presenta la paciente?

1. Propafenona.
2. Amiodarona*.
3. Digoxina.
4. Diltiazem.
5. Captopril.

Jod-Basedow.

MIR 01 (7051): Un paciente sin antecedentes de tratamiento farmacológico, presenta nerviosismo, palpitaciones, sudoración, calor, temblor y pérdida de peso. A la exploración física, tiene una Piel caliente y sudorosa, temblor de lengua y manos, bocio y una frecuencia cardíaca de 104 l/m. Un estudio tiroideo revela una TSH discreta mente elevada con cifras altas de T4 - libre y T3 - libre. ¿Cuál de las siguientes pruebas será la primera a realizar en el diagnóstico etiológico?

1. Un test de TRH*.
2. Gammagrafía tiroidea.
3. Anticuerpos antitiroideos.
4. Ecografía tiroidea.
5. Captaciones tiroideas de ^{131}I .

MIR 01 (7046): Mujer de 68 años, natural de la provincia de Huesca, con antecedentes de un pequeño bocio multinodular eutiroides y arritmias, por lo que ha sido tratada desde hace 2 años con amiodarona; hace 2 meses presenta pérdida de 5 kg. de peso y deposiciones diarias sin productos patológicos y palpitaciones frecuentes. El diagnóstico más probable, entre los siguientes, es:

1. Adenoma tóxico.
2. Bocio multinodular hiperfuncionante.
3. Hipertiroidismo por yodo*.
4. Tiroiditis De Quervain.
5. Enfermedad de Graves.

La amiodarona es un antiarrítmico que posee un elevado contenido en yodo (39%). Además, debido a que la amiodarona se acumula en el tejido adiposo, los niveles elevados persisten durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea:

- Cambios agudos transitorios de la función tiroidea (efecto Wolff-Chaikoff).
- Hipotiroidismo en pacientes predispuestos a los efectos inhibidores de una sobrecarga de yodo (pacientes con enfermedad de Graves tras tratamiento con yodo radioactivo o cirugía, pacientes con enfermedad de Hashimoto, tiroides fetal).
- Tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA):
 - ✓ TIA de tipo 1: asociada a una anomalía subyacente de los tiroides (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). Exceso en la síntesis de hormona tiroidea secundaria al aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). Cursa con aumento de la vascularización tiroidea y ligera elevación de la interleucina-6 (IL-6).
 - ✓ TIA de tipo 2: en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas. Resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva. Cursa con disminución de la vascularización tiroidea y notable elevación de la IL-6.

MIR 06 (8344): Uno de las siguientes NO es causa de hipertiroidismo por hiperfunción glandular del tiroides:

1. Tumor trofoblástico.
2. Tumor productor de TSH.
3. Tiroiditis crónica*.
- 4.

Adenoma tóxico.
Enfermedad de Graves Basedow.



6.2. Enfermedad de Graves-Basedow

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- **Causa más frecuente productora de hipertiroidismo globalmente (MIR).** Representa de 60-80% de las tirotoxicosis.
- **Forma más frecuente de hipertiroidismo en infancia y embarazo.**
- Más frecuente en la 2ª-5ª década, afecta principalmente al sexo femenino (2%) (MIR), mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones.
- El tabaquismo es un factor de riesgo menor de Enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía.
- Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el postparto.

B. ETIOPATOGENIA:

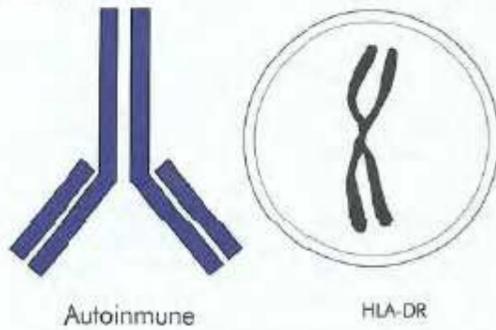
• **Autoinmune.**

LATS/TBII/TSI (acs. IgG para el receptor de TSH en la célula folicular del tiroides).

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves está causado por TSI (inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides) dirigidas contra el TSH-R (receptor de la hormona estimuladora del tiroides) (4 MIR). Estos anticuerpos se pueden identificar mediante bioensayos o empleando análisis de TBII ampliamente disponibles. La existencia en un paciente de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta firme de la existencia de TSI.

Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes (MIR). No existe una correlación directa entre los niveles de TSI y las hormonas tiroideas.

- Se consideran enfermedades autoinmunes íntimamente relacionadas la enfermedad de Graves, la enfermedad de Hashimoto y el mixedema primario.
- Contribuyen a la susceptibilidad a que surja enfermedad de graves factores ambientales y genéticos, como polimorfismos de HLA -DR, CTLA-4 y PTPN22 (gen regulador de células T).
- La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monogóticos es del 20-30%, mientras que en dicigóticos es de menos del 5%.



Autoinmune

HLA-DR

repeMIR

LATS, TSI: anticuerpos de clase IgG para el receptor de TSH en la célula folicular del tiroides. (4+)

MIR 05 (8273) Respecto a la enfermedad de Graves-Basedow **NO es cierto que:**

1. Su frecuencia es diez veces menor en los varones.
2. El 30% de los casos comienza en la infancia.*
3. La dermatopallia es una manifestación extratiroidea de esta enfermedad y está mediada por la activación inmunológica de los fibroblastos.
4. El tratamiento con radiyoda puede empeorar la enfermedad ocular.
5. Las tasas máximas de remisión se alcanzan a los 18-24 meses de tratamiento con antitiroideos.

C. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

La enfermedad de Graves cursa con **hiperplasia e infiltración linfoide generalizada**. Puede provocar degeneración de músculo esquelético, cardiomegalia, esteatosis o fibrosis difusa del hígado y descalcificación ósea.

➤ **HIPERTIROIDISMO**

➤ **BOCIO:** Hipertrfia e hiperplasia del epitelio folicular con frecuente infiltración linfoide.

➤ **MIXEDEMA PRETIBIAL:** Depósito dérmico de mucopolisacáridos hidrofílicos.

➤ **OFTALMOPATÍA:** Infiltración inflamatoria de la órbita (excluido el globo ocular) con degeneración y fibrosis muscular.



Engrosamiento de los músculos rectos internos de ambos ojos.

D. CLÍNICA:

a. **HIPERTIROIDISMO:**

- En general, sea cual sea la causa del hipertiroidismo, los síntomas neurológicos predominan en los pacientes más jóvenes, mientras que los cardiovasculares y miopáticos lo hacen en ancianos.

- **Cursa en fases cíclicas de exacerbación y remisión (MIR).** En un 30% de los casos la enfermedad de Graves evoluciona hacia la remisión espontánea en uno o dos años. A largo plazo se puede asociar a insuficiencia tiroidea progresiva como consecuencia probable de la tiroiditis crónica, apareciendo hipotiroidismo o disminución de la reserva tiroidea.

• **ALTERACIONES GENERALES:**

- Intolerancia al calor y sudoración excesiva.
- Pérdida de peso a pesar de tener conservado o aumentado el apetito (MIR). Un 5% de los pacientes suben de peso por la mayor ingestión de alimentos.
- Alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo.
- Vitiligo (MIR). Eritema palmar, onicólisis, y menos frecuente prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa.
- **Uñas de Plummer** (separación de la uña del lecho ungueal, sobre todo en el dedo anular).
- **Acropaquia tiroidea**, asociada estrechamente al mixedema pretibial, se observa en menos del 1% de los pacientes con Enfermedad de Graves.



Vitiligo

2010 | Curso Informativo MIR Asturias 04412



Acropaquia



Uñas de Plummer

APARATO CIRCULATORIO:

- **Taquicardia sinusal**, es la manifestación cardiovascular más frecuente, a menudo acompañada de palpitaciones (MIR).
- **Fibrilación auricular**, más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. (la digoxina es poco eficaz en el control de la frecuencia ventricular) (2 MIR).
- Pulso saltón, por el alto gasto cardíaco.
- Roce de Means-Lerman (tono cardíaco oscilante de alta tonalidad que simula un roce pericárdico).
- Miocardiopatía e insuficiencia congestiva en ancianos.



Ondas f



Fibrilación auricular

APARATO DIGESTIVO:

- **Aumento del número de deposiciones** (diarrea motora), esteatorrea leve (3 MIR).
- Náuseas y vómitos.

SISTEMA NERVIOSO Y MUSCULAR:

- **Hiperactividad e irritabilidad**.
- **Insomnio** (MIR).
- **Temblor fino** (de actitud) (MIR).
- **Hiperreflexia**.
- **Fatigabilidad e incluso miopatía proximal** sin fasciculaciones (MIR).
- Corea (infrecuente).
- Parálisis periódica hipopotasémica (más frecuente en varones asiáticos con tirotoxicosis).

APARATO GENITAL:

- **Oligo-amenorrea** (MIR).

- **Deterioro de la función sexual en varones**; rara vez ginecomastia.
- **SISTEMA ENDOCRINO:**
 - **Descenso del colesterol**.
 - **Hipercalciuria e hipercalcemia**.
 - Elevación de la fosfatasa alcalina.
 - Elevación del enzima convertidor de angiotensina y de la globulina fijadora de testosterona (TeBG).

b. BOCIO DIFUSO:

- **Bocio moderado o pequeño**, simétrico y liso a la palpación y de consistencia blanda o firme (MIR).
- **Frémido/soplo** sobre el tiroides por hipervascularización.
- **La ausencia de bocio** reduce las posibilidades de enfermedad de Graves, pero no la descarta totalmente.



Enfermedad de Graves

- c. **OFTALMOPATIA DE GRAVES:** El inicio de la oftalmopatía tiene lugar en el 75% de los pacientes en el año anterior o siguiente al diagnóstico de la tirotoxicosis.



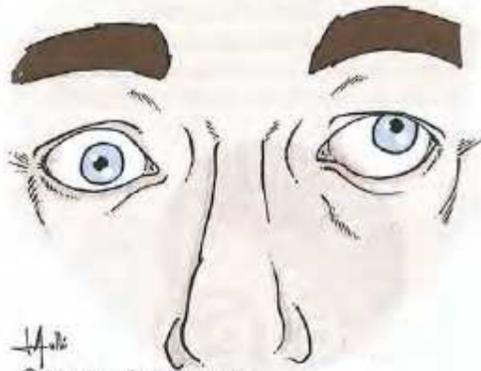
OFTALMOPATÍA NO INFILTRATIVA (componente espástico):

- Afecta por igual a ambos ojos.
- **Secundaria a un exceso de estimulación adrenérgica**.
- No es específica de la enfermedad de Graves (puede presentarse en un eutiroides o incluso en un hipotiroides).
- **Mirada de asombro** (retracción palpebral) y **disminución del parpadeo**.
- **Suele normalizarse tras la corrección de la tirotoxicosis**.
- **OFTALMOPATÍA INFILTRATIVA u OFTALMOPATÍA RELACIONADA CON EL TIROIDES** (componente mecánico):
 - **Puede afectar de modo desigual a ambos ojos**.
 - **Específica de la enfermedad de Graves**.



- No evolución de forma paralela a la tirotoxicosis (2 MIR).
- Oftalmoplejia exoftálmica (MIR) (alteración de la mirada hacia arriba, de la convergencia y estrabismo con diplopia variable).
- Ptosis de intensidad variable asociada con oculopatía congestiva (MIR) (quemosis, conjuntivitis, edema periorbitario, neuritis y atrofia óptica).

Déficit de la mirada hacia arriba del ojo derecho por edema e infiltración de la musculatura extrínseca



© Curso Intensivo MIR Asturias

Oftalmoplejia por enfermedad de Graves

Se han utilizado muchos sistemas de puntuación para calibrar el alcance y la actividad de los cambios orbitarios de la enfermedad de Graves: Clasificación NO SPECS de la oftalmopatía de Graves:

- 0 = Sin signos ni síntomas (No signs or symptoms).
- 1 = Sólo signos (retracción palpebral) sin síntomas (Only signs).
- 2 = Afectación de los tejidos blandos (edema periorbitario) (Soft tissue involvement).
- 3 = Proptosis (> 22 mm).
- 4 = Afectación de los músculos extraoculares (diplopia) (Extraocular muscle involvement).
- 5 = Afectación corneal (Corneal involvement).
- 6 = Pérdida de visión (Sight loss).

- Las citocinas parecen desempeñar una función de primera importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares sufren infiltración por células T activadas; la liberación de citocinas como IFN- γ , TNF e IL-1 activa los fibroblastos y aumenta la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que provoca la tumefacción muscular característica.
- No se ha dilucidado la patogenia de la oftalmopatía de origen tiroideo, pero hay pruebas importantes a favor de que TSH-R pudiera ser un autoantígeno compartido, expresado en la órbita y ello explicaría la íntima relación con la tiroidopatía autoinmunitaria.
- La mayor cantidad de grasa es una causa adicional de expansión de tejido retrobulbar.
- Para valorar las alteraciones motoras características de la oftalmopatía infiltrativa se ha utilizado el signo de Moebius, que consiste en la insuficiencia de convergencia que se pone en evidencia al acercar un objeto a los ojos del paciente.

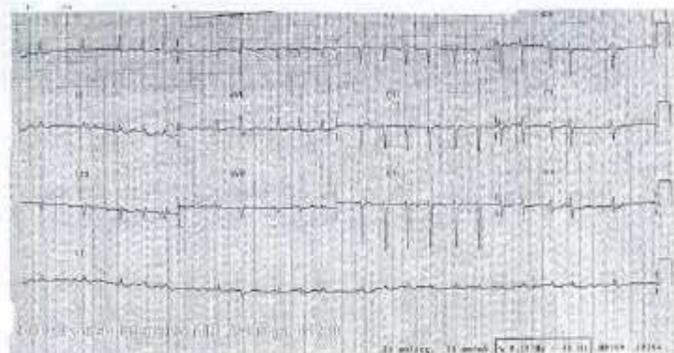
d. DERMOPATÍA TIROIDEA ó MIXEDEMA PRETIBIAL:

- Poco frecuente (< 5%).
- Suele comenzar 1-2 años tras el inicio del hipertiroidismo.
- Específica de la enfermedad de Graves (MIR), acompaña casi siempre a la oftalmopatía infiltrativa.
- Induración en forma de edema sin fovea, hiperpigmentada, habitualmente en región pretibial y de carácter pruriginoso (aspecto de "piel de naranja").
- Puede asemejar una elefantiasis.

e. Presencia de FORMAS CLÍNICAS INCOMPLETAS (MIR): en los pacientes eutiroideos con enfermedad de Graves oftálmica, la ausencia de tirotoxicosis refleja el predominio de anticuerpos bloqueadores frente a los estimuladores de la hiperfunción tiroidea.

COMPLICACIONES:

- **Cardiopatía tirotóxica:** más frecuente en aquellos pacientes con una cardiopatía de base. Tres síndromes:
 - Trastornos del ritmo (fibrilación auricular) (3 MIR).
 - Insuficiencia cardíaca de alto gasto resistente a dosis terapéuticas habituales de digital (MIR).
 - Insuficiencia coronaria.
- **Exoftalmia maligna:** formas avanzadas de oftalmopatía infiltrativa.
- **Crisis tirotóxica:**
 - Tras administración de I^{131} , tiroidectomía o enfermedad aguda (ACV, infección, traumatismo...) en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado.
 - Se caracteriza por fiebre alta con gran sudoración, taquicardia extrema con o sin fibrilación auricular, hipotensión, temblor, agitación psicomotriz, vómitos, diarrea, deshidratación, hepatomegalia con ictericia moderada. Finalmente postración progresiva, delirio, coma y muerte.



La fibrilación auricular se caracteriza por un ritmo irregular en el que no se objetiva actividad auricular (ondas P) previas a los complejos QRS

- Mortalidad del 30%, incluso con tratamiento.



repeMIR

El hipertiroidismo cursa con diarrea motora. (3+)



repeMIR

La fibrilación auricular es una complicación típica del hipertiroidismo. (3+)

MIR 02 (7385): Mujer de 38 años acude a nuestra consulta con un cuadro de exoftalmos axial de varias semanas de evolución, afectando fundamentalmente su ojo derecho. En la exploración nos llama la atención una conjuntiva con síntomas discretos de hiperemia y edema, una queratitis de carácter punteado en tercio inferior corneal y también sospechamos una retracción palpebral al observar cómo el borde del párpado superior se encuentra por encima del limbo, permitiéndonos visualizar la esclerótica. La paciente no manifiesta disminución de visión ni alteraciones tipo visión doble y su presión intraocular está dentro de la normalidad. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos le parece más compatible con el cuadro descrito?

1. Tumor intraocular.
2. Tumor intraorbitario.
3. Pseudotumor inflamatorio.
4. Enfermedad de Graves-Basedow[†].
5. Queratoconjuntivitis epidémica.



MIR 09 (9078): Pregunta vinculada a la imagen nº 10. A la vista de la paciente que se muestra en la imagen 10, ¿cuál es el diagnóstico? :

1. Carcinoma anaplásico de tiroides.
2. Enfermedad de Graves.
3. Tiroiditis de Hashimoto.
4. CarCinoma medular de tiroides.
5. Linfoma tiroideo.

MIR 09 (9079): Pregunta vinculada a la imagen nº 10. En el caso de la paciente de la imagen 10, 2cuál de las siguientes pruebas diagnósticas realiza ría en pri mer lugar? :

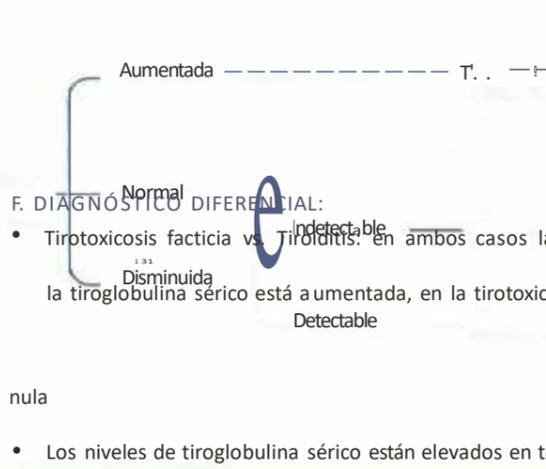
1. Gammagrafía tiroidea.
2. Ecografía tiroidea.
3. Anticuerpos antitiroideos.
4. Niveles de T4 yTSH.
5. Niveles de tiroglobulina.



E. A hipertiroidismo se asocia con un exceso de yodo.
 • T3 aumentada, T4 aumentada, TSH disminuida, ausencia de

CA: Medición
 T4 normal sensible de
 • Tirotoxicosis por T4 (T4 elevada con T3 normal) cuando el TSH en el suero

esp
 ues
 ta
 a la
 TR
 H
 pru
 eba
 úti



• Los niveles de tiroglobulina sérico están elevados en todos los
tipos de tirotoxicosis, excepto en la tirotoxicosis facticia.

- La determinación de TSH de alta sensibilidad es la determinación aislada más sensible para medir la función tiroidea (tanto en hipo como en hiperfunción) (MIR).
- Determinación plasmática de TSI: Diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo, criterio de remisión, diagnóstico de la oftalmopatía de Graves y diagnóstico y control del hipertiroidismo neonatal.
- Aumento de enzimas hepáticas, elevación de bilirrubina y de ferritina. Trombocitopenia.

MIR 85 (1455): En un paciente con sospecha de hipertiroidismo y en el que las mediciones de T3 y T4 no son concluyentes, la exploración que hay que realizar para confirmar si existe o no hipertiroidismo es:

1. Dosificación de los niveles plasmáticos de TSH.
2. Dosificación de los niveles plasmáticos de anticuerpos antitiroideos.
3. Dosificación de los niveles plasmáticos de tiroglobulina.
4. Gammagrafía tiroidea.
5. Prueba de TRH para ver respuesta de TSH*.

IR 96 (470) (ca por radioinmunoensayo, si bien parece más recomendable): U n paci ente poro evitar posibles errores, valorar al mismo tiempo los nivde 65 años acud e por fibril ación

co de la tirotoxicosis, en ocasiones más que la determinación de T4 libre. Incluso para algunos autores, la única prueba necesaria para el estudio inicial de las enfermedades que cursen con hiper o hipofunción tiroidea sería la determinación de la TSH plasmá-

senca libre
Tirotoxicosis

T, sérico libre
 (frente a resistencia a la hormona tiroidea)
 ¿ Hipotiroidismo incipiente? Prueba de TRH
 Disminuida Hipotiroidismo
 Aumentada
H I PERTIROXIN EMIA DISALBUMINÉMICA FAMILIAR:
 • Herencia autosómica dominante.
 Pruebo de TRH
 albúmina con gran afinidad por la T4 y escasa o

• T4 sérico total elevada, T4 sérico libre y T3 total normal
 • Existe en el suero una proteína anormal, semejante a la (eutiroidismo).

uricu lar, si n apa rente causa cardio lógica
 Vd. decide buscar
na de termi nada causa extracardiac a de su fibrilación. De las
 iguien tes pruebas o combi naciones de pruebas indique la más
eficient
 T4 total, T3 y T

SH. *normal y persiste la sospecha de tiro-*

2 *toxicosis.*

. T4 total,
T4 libre,
T3 y TSH.

Hipertiroidismo hipofisario

. TSH y TRH.

3 oda

. TSH solamente*.

4

. T4 total solamente.

5

Tirotoxicosis incipiente
(iautonomía?)

n todo paciente con insuficiencia cardíaca o arritmia auricular

E

Hipotiroidismo hipotálamico/hipofisario

e origen desconocido se descarta lo tirotoxicosis como

d

factor desencadenante. La determinación de la TSH basal, con

f

las actuales técnicas de gran sensibilidad para valores inferiores

l

la normalidad, constituye un método muy útil para el diagnóstico

a

g
z
u
o

ingesta de yodo es límite, tirotoxicosis por T3 (T3 elevada con T3 no justificada su determinación sistemática, aunque debe

s

olicitarse si la T4 libre es no

repeMIR

En la tirotoxicosis facticia la TSH y la tiroglobulina sérica están disminuidas. (3+)

MIR 00 (6789): Una mujer de 43 años es vista en consulta por presentar fibrilación auricular. Mide 158 cm., pesa 112 Kg, y tiene una TA de 140/60. La piel es húmeda y caliente. Se observa temblor al extender las manos. Los reflejos son vivos. No hay adenopatías ni bocio. La T4 libre está alta y la TSH suprimida. La captación del yodo radiactivo es baja. La tiroglobulina es inferior a 1 ng/ml (normal 1-30 ng/ml). ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Bocio multinodular tóxico.
2. Ingesta subrepticia de tiroxina*.
3. Enfermedad de Graves.
4. Tiroiditis subaguda.
5. Enfermedad de Plummer.

G. TRATAMIENTO:

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando anti-tiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo mediante tratamiento con yodo radiactivo o tiroidectomía subtotal.

a. TRATAMIENTO MEDICO:

- **TIONAMIDAS:** PROPILTIOURACILO, METIMAZOL (metabolito activo del carbimazol), CARBIMAZOL.

• ACCIONES:

- Inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen los niveles de anticuerpos tiroideos y parecen potenciar las tasas de remisión.
- El propiltiouracilo disminuye la conversión de T₄ a T₃ a nivel periférico (MIR), y su mayor grado de unión a las proteínas retrasa su eliminación por la leche materna.
- No impiden la liberación de hormonas formadas previamente.

• INDICACIONES:

- Con preferencia en niños, adultos jóvenes y embarazados (2 MIR).
- Para inducir el eutiroidismo antes del tratamiento definitivo con ¹³¹I o cirugía.
- Crisis tirotóxica.

- **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Reacciones cruzadas de hipersensibilidad a los anti-tiroideos en el 50% de los casos.

- Agranulocitosis súbita (efecto más grave), en menos del 1% de los pacientes (MIR): obliga a suspender el tratamiento si la cifra de polimorfonucleares es ≤ de 1.500/mm³ (MIR). hepatitis, síndrome parecido al lupus generalizado.
- Dermatitis transitoria (efecto más frecuente, del 1 al 5% de los pacientes). Mejora con antihistamínicos.
- Otros: Fiebre medicamentosa, hepatitis, artralgias, bocio e hipotiroidismo fetal en el embarazo.

- La dosis se ajusta en función de los niveles de T₄ libre.
- La mayoría de los pacientes no alcanza el eutiroidismo hasta las 6-8 semanas de tratamiento. Las tasas máximas de remisión se alcanzan en 18-24 meses (MIR).

- Las posibilidades de remisión prolongada aumentan con la disminución del bocio, la normalización de las pruebas de supresión tiroidea y de estimulación con TRH y la desaparición de la TSI del plasma a lo largo del tratamiento.

- Algunos autores han defendido la utilización simultánea de hormonas tiroideas durante el tratamiento con anti-tiroideos, con objeto de prevenir la posible producción de hipotiroidismo y bocio por estos fármacos (MIR).

- **BLOQUEADORES BETA-ADRENERGICOS:** PROPRANOLOL O LOS BETABLOQUEANTES de acción más prolongada, como el atenolol;

- Coadyuvante: durante el periodo de latencia de respuesta a los anti-tiroideos o al tratamiento con ¹³¹I, y en la crisis tirotóxica.

- Mejora la sudoración, la taquicardia (MIR) y el temblor, y reduce en cierta medida la conversión de T₄ a T₃ (MIR).

- **CONTRAINDICADO** en pacientes con antecedentes de asma bronquial (5 MIR), cardiopatía no tirotóxica (excepto si la cardiopatía es secundaria a un trastorno del ritmo (MIR)), diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas (potencia el efecto hipoglucemiante (MIR)) y durante el embarazo (produce retraso del desarrollo fetal y depresión respiratoria neonatal).

• YODUROS:

• ACCIONES:

- Inhiben la liberación de T₃ y T₄ transitoriamente (efecto Wolff-Chaikoff).
- Disminuyen la vascularización del tiroides.

INDICACIONES:

- En periodos cortos (7-10 días) como preparación de la cirugía, tras la administración del radioisótopo y en la crisis tirotóxica.

- Se deben administrar grandes dosis de anti-tiroideos previamente a la utilización del yoduro.

- **EFFECTOS TOXICOS:** Inflamación de glándulas salivares, conjuntivitis, exantema, Jad-Basedow.

b. TRATAMIENTO QUIRURGICO:

- **TIROIDECTOMIA SUBTOTAL BILATERAL.**

- Preferido para < 40 años que no se pueden controlar con anti-tiroideos y para adultos con glándulas extraordinariamente grandes.

- Previamente eutiroidismo (tionamidas) y disminuir la vascularización del tiroides (yoduros).

- **Efectos secundarios:** Hipotiroidismo postquirúrgico transitorio o permanente (40% a los 10 años). Hipoparatiroidismo (más frecuentemente transitorio) (MIR). Parálisis recurrential.

c. TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO:

- ¹³¹I.

- **INDICACIONES:** Mayoría de los adultos (> 40 años) (MIR), cardiopatas (MIR) (por el peligro de tirotoxicosis recidivante) y pacientes con cirugía tiroidea previa (MIR).

- Previamente a la administración del ¹³¹I se debe conseguir la normofunción tiroidea con tionamidas. Una vez conseguido el eutiroidismo se interrumpe el tratamiento anti-tiroideo durante 3-5 días antes y después del tratamiento con ¹³¹I para permitir la acumulación del ¹³¹I.

- El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de ¹³¹I, habitualmente 6 meses después de la primera dosis.

- **CONTRAINDICADO** en el embarazo (se permite gestación 6-12 meses tras el tratamiento) (MIR) y lactancia, o en bocios retroesternales de gran tamaño (la tumefacción que se produce tras la administración del ¹³¹I desaconseja este tipo de tratamiento en grandes bocios retroesternales). Algunos estudios sugieren que el ¹³¹I empeora la oftalmopatía en una pequeña proporción de pacientes (especialmente los fumadores).

- **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Hipotiroidismo permanente (40-70% a los 10 años) (MIR). El riesgo global de cáncer tras el tratamiento con radioyodo en los adultos no está aumentado, pero muchos médicos evitan el tratamiento en los niños y adolescentes debido a los riesgos teóricos de desarrollo de neoplasia maligna.



CRITERIOS DE ELECCION DEL TIPO DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

TRATAMIENTO MÉDICO:

- Enfermo joven.
- Inicio reciente de la enfermedad.
- Bocio ausente o de pequeño tamaño.
- Embarazo (propiltiouracilo (2 MIR) a la dosis más baja posible; tiroidectomía subtotal en el 2º trimestre si la dosis necesaria para controlar los síntomas es > a 300 mg/día).
- Buenas posibilidades de control de la evolución.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

- Edad inferior a 40-45 años.
- Bocio de gran tamaño.
- Fracaso del tratamiento médico a largo plazo.
- Indicación social de tratamiento definitivo.

TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO:

- Edad superior a los 40-45 años.
- Bocio ausente o de pequeño tamaño.
- Paciente con cardiopatía de base.
- Cirugía tiroidea previa.
- Indicación social de tratamiento definitivo.

TRATAMIENTO DE LA OFTALMOPATÍA INFILTRATIVA: (MIR)

- **No requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele producirse una mejoría espontánea.**
- Gotas de metilcelulosa.
- Glucocorticoides a dosis elevadas (más eficaces en casos de corta evolución).
- **Cirugía** (tarsorrafía parcial, descompresión orbitaria, etc.).
- **Irradiación orbitaria, inmunosupresores y plasmaféresis.**
- En formas graves de oftalmopatía infiltrativa se han utilizado fármacos inmunosupresores como la ciclofosfámda, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y más recientemente, ocléotrido y lanreótido.

TRATAMIENTO DEL MIXEDEMA PRETIBIAL:

- **Tratamiento tópico oclusivo con glucocorticoides (MIR).**
- Puede ser beneficiosa la administración de octreótido.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS TIROTÓXICA o "TORMENTA TIROIDEA":

- **Propiltiouracilo v.o. (MIR), nasogástrica o rectal.**
- **Yoduro (MIR) sódico i.v. o solución de lugol, iodato o yoduro potásico por v.o. para bloquear rápidamente la formación y liberación de hormonas tiroideas (siempre tras la administración del propiltiouracilo).**
- **Propranolol i.v. ó v.o. (MIR)**
- **Dexametasona i.v. (MIR) para inhibir la conversión periférica de T₄ a T₃, disminuir la fiebre y mantener la tensión arterial.**
- Complejo vitamínico B.
- Aporte adecuado de líquidos (glucosa y electrolitos). Refrigeración del paciente. Oxigenoterapia y ventilación asistida si necesario. Antibioterapia.

MIR 00 (6791): ¿cuál de los siguientes medicamentos **NO** se suele utilizar en el tratamiento de una crisis tiorotóxica? :

1. Yodo y contrastes yodados.
2. Propranolol.
3. **Atenolol*.**
4. Propiltiouracilo.
5. **Dexametasona.**

MIR 03 (7565): Respecto al tratamiento de la enfermedad de Graves, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**? :

1. **Tras el tratamiento con metimazol puede producirse la remisión de la enfermedad.**
2. **Es correcto añadir tiroxina al tratamiento con antitiroideos para prevenir el hipotiroidismo.**
3. **El riesgo de recurrencia del hipertiroidismo es mayor tras el tratamiento con yodo radiactivo que con antitiroideos*.**
4. **El tratamiento de elección de la enfermedad de Graves durante el embarazo es el propiltiouracilo.**
5. **Se debe evitar el embarazo durante 6 a 12 meses después de administrar radioyodo.**

MIR 07 (8605): Mujer de 88 años, natural del Pirineo, donde siempre ha vivido, que consulta por un gran bocio multinodular junto con arritmia y halitosis de un hipertiroidismo por T3 (T4 libre normal, T3 libre 8 pmol/L, normal de 4 a 6.8, y TSH de 0.15 mUL, normal de 0.3 a 5). Reconoce que su bocio existe desde hace más de 30 años sin claro crecimiento reciente. No refiere disfagia ni estridor. **Lleva tratamiento para hipertensión arterial, controlada con hidroclorotiacida y potasio, así como broncodilatadores y corticoides inhalados por una EPOC.** ¿cuál será, probablemente, la actitud terapéutica más indicada? :

1. No tratar, ya que la T4 libre es normal.
2. Hemitiroidectomía más ismectomía.
3. Iniciar L-tiroxina sódica
4. Iniciar propranolol.
5. **Tratamiento con yodo radioactivo.***

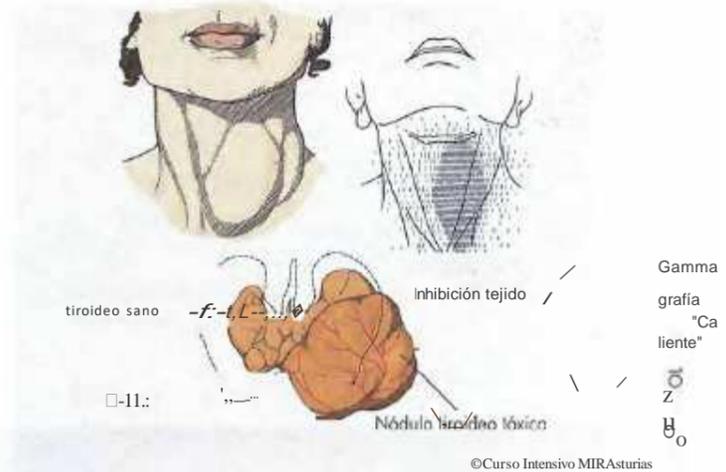
MIR 08 (8865): En una gestante de 20 semanas diagnosticada de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow, ¿cuál sería el tratamiento más adecuado? :

1. Antitiroideos a dosis altas más levotiroxina para mantener eutiroidismo.
2. **Antitiroideos a dosis bajas.***
3. Tiroidectomía subtotal
4. Yodo - 131
5. Solución de Lugol.

6.3. Adenoma tóxico o enfermedad de Plummer

A. ETIOPATOGENIA:

- **Nódulo tiroideo único, gammagráficamente caliente con características de autonomía funcional, que origina una inhibición total o parcial del resto del tejido tiroideo (la producción hormonal autónoma por el adenoma origina un exceso de hormonas tiroideas, con la consiguiente inhibición de la TSH y la atrofia del tejido tiroideo sano, que sí depende del estímulo trófico de la TSH).**
- Más frecuente en mujeres, la mayoría de los casos se inician entre los 30-40 años, en áreas de bocio simple.
- La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionantes presenta mutaciones activadoras del receptor de la TSH y de la subunidad G, a ..





B. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Lesión nodular encapsulada.
- Folículos pequeños de epitelio columnar y escaso coloide (más frecuentes los adenomas foliculares).

C. DIAGNÓSTICO:

Determinaciones de T₃ (el adenoma tóxico es una causa relativamente frecuente de toxicosis por T₃), T₄ y TSH.

La gammagrafía tiroidea proporciona la prueba diagnóstica definitiva, demostrando la captación focal en el nódulo hiperfuncionante y la disminución de la captación en el resto de la glándula, debido a que la actividad del tiroides normal está suprimida.

| | CLINICA | T ₃ Y T ₄ | GAMMAGRAFIA | SUPRESIÓN CON T ₃ | ESTIMULO CON TSH | ESTIMULO CON TRH |
|--------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|------------------|
| NÓDULO ISOFIJANTE | - Nódulo palpable - Eutiroidismo | Normales | - Normal (nódulo isofijante) | Supresión del tejido tiroideo excepto el nódulo | No indicada | Normal |
| NÓDULO CALIENTE | - Nódulo palpable - Eutiroidismo | Normales | - Nódulo caliente - Hipocaptación progresiva del parénquima tiroideo sano | Indicada mientras persista tejido tiroideo sano funcional | Aumento de captación de la zona inhibida | Normal |
| ADENOMA TÓXICO | - Nódulo palpable - Signos y síntomas de hipertiroidismo | Elevadas | - Nódulo caliente - Anulación funcional del resto del parénquima tiroideo | No indicada | Recuperación de la actividad funcional de la zona inhibida | Plana |

D. TRATAMIENTO:

- **NÓDULO ISOFIJANTE:** Actitud expectante.
- **NÓDULO CALIENTE:** Actitud expectante/Cirugía (motivos estéticos).
- **ADENOMA TÓXICO:**
- **Radioyodo:** Tratamiento de elección según HARRISON. Debido a que la función tiroidea se encuentra suprimida, el I¹³¹ se concentra en el adenoma, con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Dosis superiores a las utilizadas en la enfermedad de Graves.
- **Tratamiento quirúrgico (enucleación, lobectomía, hemitiroidectomía):** Tratamiento de elección según FARRERAS en pacientes jóvenes con nódulos grandes y sintomatología clínica (MIR). Previamente anti-tiroideos y propranolol.
- Inyección de etanol bajo guía ecográfica en el interior del nódulo.

6.4. Bocio multinodular no tóxico

El bocio multinodular se produce hasta en un 12% de los adultos. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también ocurre en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen su patogenia.

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, y por definición son eutiroides. Los sintomáticos suelen ser grandes o contienen áreas fibróticas que producen compresión. La mayor parte se tratan de forma conservadora.



TC cervical con contraste intravenoso que muestra un linfoma supraclavicular izquierdo en un paciente con bocio multinodular.

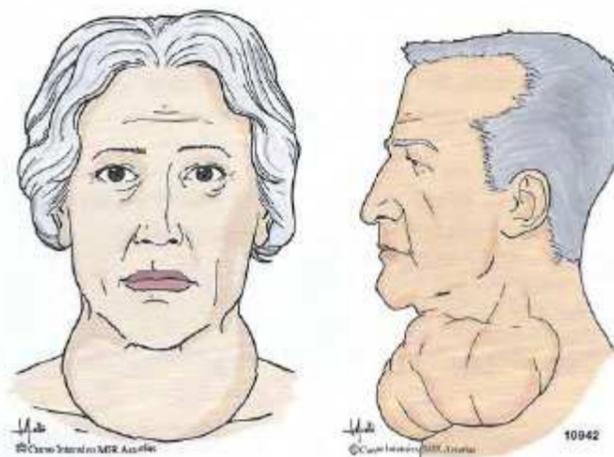
6.5. Bocio tóxico multinodular

A. INTRODUCCIÓN:

- Preferencia por el sexo femenino (90-95%), más frecuente a partir de los 50 años.
- Más del 50% de los BTM aparecen en enfermos portadores de un bocio endémico.



Bocio multinodular





TC cervical con contraste intravenoso que muestro un linfoma supraclavicular izquierdo en un paciente con bocio multinodular.

B. CLÍNICA:

- Bocio importante con hiperplasia difusa y nódulos de diverso tamaño y consistencia.
- La exposición reciente al yodo, en medios de contraste o de otras fuentes, puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis.
- Al tratarse de una patología más frecuente en ancianos predomina la clínica cardíaca (taquicardia constante) y la miopática.
- Forma apática de Lahey: predominio de la apatía, la pérdida de peso y la miopatía tirotóxica.
- Ausencia de oftalmopatía infiltrativa y mixedema pretibial.

C. DIAGNÓSTICO:

- **Elevación de las hormonas tiroideas** (en un 10-15% son formas de tirotoxicosis por T_3), con descenso de la TSH y respuesta abolida a la TRH.
- Las pruebas de supresión con T_3 se deben realizar con mucha precaución en el anciano por el riesgo de una respuesta cardiovascular indeseable.
- **GAMMAGRAFIA:** Captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida.

D. TRATAMIENTO:

1. Es más frecuente en las zonas sin deficiencia de yodo.
2. Tiroidectomía subtotal (previamente anti-tiroideos y propranolol). Se agrava tras iniciar campañas de yodación en áreas deficientes.
3. Se debe considerar un ensayo con radioyodo antes de someter a los pacientes a la cirugía.
4. Es una lesión pre-maligna.

MIR 06 (8345) El bocio nodular tóxico:

citarias de yodo.*

7. Tiroiditis

7.1. Tiroiditis aguda

La tiroiditis aguda es un proceso infrecuente debido a la infección supurativa de la glándula tiroidea.

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- Muy infrecuente.

B. ETIOLOGÍA:

- Estreptococo y estafilococo desde una infección localizada en la región del cuello, o en el curso de una sepsis o endocarditis.
- En niños y adultos jóvenes, la segunda causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme predominantemente en el lado izquierdo.

C. CLÍNICA:

- Inicio súbito con dolor local que se irradia a nuca y regiones auriculares, y demás signos/síntomas de inflamación aguda (disfagia, fiebre, linfadenopatía).
- Función tiroidea normal.

D. DIAGNÓSTICO

- La biopsia por PAAF muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares.
- La VSG y el recuento leucocítico suelen estar elevados, pero la función tiroidea es normal.

E. TRATAMIENTO:

- Antibioterapia dirigida +/- drenaje quirúrgico.
- Puede complicarse con obstrucción traqueal, absceso retrofaringeo, sepsis o mediastinitis.

7.2. Tiroiditis subaguda de Quervain, granulomatosa o vírica

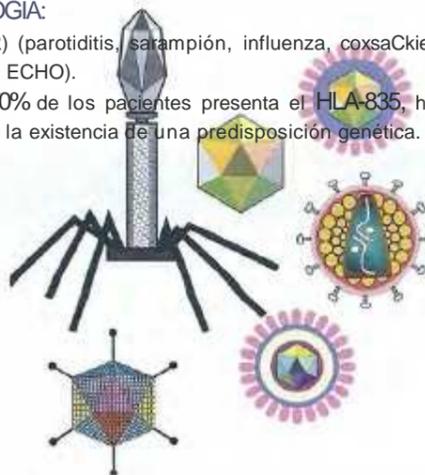
A. EPIDEMIOLOGÍA:

- Entre 3^o-5^o décadas de la vida (rara en niños) (2 MIR).
- 3 mujeres/1 varón (2 MIR).

B. ETIOLOGÍA:

Vírica (MIR) (parotiditis, sarampión, influenza, coxsackie, adenovirus, virus ECHO).

Más del 70% de los pacientes presenta el HLA-835, hecho que demuestra la existencia de una predisposición genética.



C. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Granulomas con un núcleo central de colóide rodeado de células



D. EVOLUCIÓN:

| FASE | FISIOPATOLOGÍA | CLÍNICA | DATOS ANALÍTICOS |
|--------------------|---|--|--|
| PRÓDROMOS | Inflamación incipiente | Infección respiratoria, mialgias, fiebre | |
| ACTIVA | - Reacción inflamatoria - Descarga de hormonas tiroideas al plasma (MIR) | - Aumento del tiroides, dolor, fiebre (6 MIR) - Taquicardia, pérdida de peso (MIR), temblor | - Aumento de la VSG (4 MIR) - Elevación de la interleucina-6 (IL-6). - Elevación de T ₃ y T ₄ , TSH abolida (3 MIR) - Inhibición de la captación de I ¹³¹ (4 MIR) - Gammagrafía "blanca" (MIR) - Falta de respuesta de la TSH a la TRH |
| RESOLUCIÓN | - Remisión de la inflamación - Recuperación de la función tiroidea | - Desaparición del dolor - Posible hipotiroidismo transitorio | - Normalización de la VSG - T ₃ y T ₄ normales o bajas |
| RECUPERACIÓN TOTAL | | | Normales |

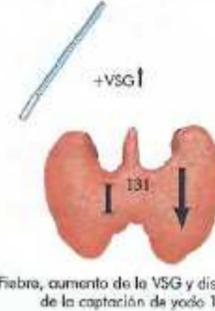
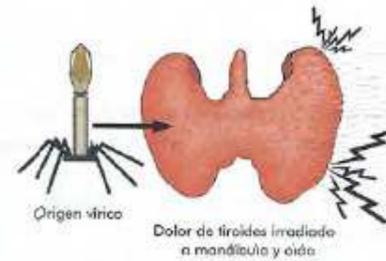
- < 10% hipotiroidismo permanente (especialmente en pacientes con autoinmunidad tiroidea).
- La tirotoxicosis se produce por la rotura de la célula folicular y la descarga al plasma de todo su contenido (T₃, T₄ y tiroglobulina).
- Se trata de una tirotoxicosis sin hiperfunción del tiroides (captación disminuida de I¹³¹) (4 MIR).
- La elevación de la IL-6 durante la fase tirotóxica se relaciona con la destrucción del tejido tiroideo (también se produce elevación de la IL-6 en la tiroiditis inducida por amiodarona, tras el tratamiento con I¹³¹ y tras las inyecciones terapéuticas de etanol en los adenomas tóxicos).



Vista frontal del cuello en la que se intuye un aumento difuso de la glándula que a la palpación es de consistencia firme y dolorosa compatible con una Tiroiditis de Quervain. La gammagrafía confirma la ausencia de captación de trazador debida a la inflamación glandular. Como referencia se puede seguir la mancha negra intensa en la base del cuello, en cuyos alrededores deberíamos ver el tiroides en condiciones normales.

E. TRATAMIENTO:

- Sintomático: Dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (4 MIR) o AINES son suficientes para controlar los síntomas en la mayoría de los casos.
- Si el paciente tiene síntomas locales o sistémicos marcados, deben administrarse glucocorticoides, prednisona en casos severos.
- Propranolol (3 MIR) si tirotoxicosis
- Hormona tiroidea sustitutiva si hipofunción prolongada, pero a dosis bajas.
- No indicados los antitiroideos ni la cirugía.



Tratamiento: Aspirina + propranolol

© Caso Invasivo MIR Asturias

repeMIR

El dolor en parte anterior del cuello con sensibilidad local aumentada, fiebre y ↑ de VSG son datos a favor de una tiroiditis subaguda de Quervain.
Cursa con elevación de T₃ y T₄ y con TSH disminuida.
El tratamiento más habitual es la aspirina y a veces es preciso añadir propranolol. (6+)



C. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Intensa **reacción fibroesclerosa** que se extiende fuera del **tiroides** infiltrando los músculos del cuello y creando fenómenos compresivos sobre la tráquea, esófago y laringe.

D. CLÍNICA:

- Comienza muy lento, con **hipertrofia progresiva y asimétrica del tiroides**, que adquiere una consistencia "pétreo" (MIR).
- **Tiroides poco o nada doloroso**.
- A diferencia del cáncer anaplásico, no infarta los ganglios regionales (MIR).
- **Infrecuente la disfunción tiroidea**.

E. DIAGNÓSTICO:

- **Biopsia abierta** porque la PAAF no suele ser útil.

F. TRATAMIENTO:

- **Resección del istmo o tiroidectomía parcial**.
- **Tamoxifeno**.

7.5. Tiroiditis de Hashimoto, linfocitaria crónica o bocio linfoide

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- Más frecuente en **sexo femenino (95%)** (MIR), entre 30-50 años.
- Más frecuentemente asociada a cromosomopatías (XO, Down, XXY...).
- Causa más frecuente de bocio esporádico en la infancia.
- Causa más frecuente de bocio hipotiroideo en las zonas geográficas con suficiente aporte de yodo.
- Causa más frecuente de tiroiditis crónica.

B. ETIOPATOGENIA:

- **Autoinmune** (asociación con otras enfermedades autoinmunes -anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, Síndrome de Sjögren, LES, artritis reumatoide, diabetes mellitus, Addison no tuberculoso y enfermedad de Graves).



ZUTU © Curso intensivo MIR Asturias, 00837

Radiografía de ambas manos que muestra una artropatía erosiva, destructiva y luxante con afectación del carpo compatible con una artritis reumatoide.

- En la tiroiditis de Hashimoto los tres autoanticuerpos más importantes contra el tiroides son : **anticuerpo contra tiroglobulina (Tg Ab)**, **anticuerpo contra peroxidasa tiroidea (TPO Ab)**, llamado antes anticuerpo antimicrosomal y el **anticuerpo bloqueador del receptor TSH (TSH-R Ab)**.
- Comportamiento genético evidente (HLA-DR3 -forma atrófica- y DR5 -forma bociógena-).

C. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Infiltrado linfoplasmocitario difuso, que destruye por completo la arquitectura tiroidea.

- **Forma oxifílica** (MIR): más frecuente, con **células de Askanazy o de Hürthle** (MIR)
- **Forma fibrosa**: más destructiva.

MIR 11 (9742): Una **glándula tiroidea difusamente aumentada** muestra al examen microscópico un amplio infiltrado inflamatorio mononuclear (linfocitos pequeños y células plasmáticas) centros germinales bien desarrollados y **folículos tiroideos atróficos** o recubiertos por **células de Hürthle**. ¿Cuál es el diagnóstico?:

1. Tiroiditis granulomatosa.
2. Adenoma de células de Hürthle (oxifílico).
3. Enfermedad de Graves.
4. **Tiroiditis de Hashimoto**.*
5. Tiroiditis de Riedel.

D. CLÍNICA:

- **BOCIO moderado, liso, algo irregular y de consistencia firme-elástica** (MIR); palpación indolora.
- La función tiroidea suele ser normal en el momento del diagnóstico y permanecer estable, aunque en algunos casos se observa una evolución hacia el hipotiroidismo tras varios años (3 MIR), la mayoría de las veces sin disminución del bocio.
- **Mayor tendencia al linfoma de tiroides** (4 MIR).
 - **HASHITOXICOSIS**: Enfermedad de Graves + histología de Hashimoto. La tiroiditis de Hashimoto es causa de tirotoxicosis por un mecanismo similar al de la enfermedad de Graves (presencia de estimuladores tiroideos anómalos que inducen una hiperfunción del tiroides).

E. DIAGNÓSTICO:

- **Ac. Antimicrosomales (antiperoxidasa) y antitiroglobulina** (97%) (2 MIR): también pueden aparecer en pacientes eutiroideos (5-15% de mujeres, hasta el 2% de varones), en casi todos los pacientes con **hipotiroidismo autoinmunitario** (MIR) y en el 80% de pacientes con enfermedad de Graves. Las mujeres embarazadas con títulos elevados de anticuerpos presentan mayor riesgo de aborto, independientemente del estado de su tiroides.
- Presencia en plasma de proteínas yodadas no hormonales (yodoproteínas fisiológicamente inactivas).
- **Captación de radioyodo normal/aumentada en fases iniciales para disminuir posteriormente**.
- **PAAF: diagnóstico de certeza** (indicada ante sospecha de malignidad).

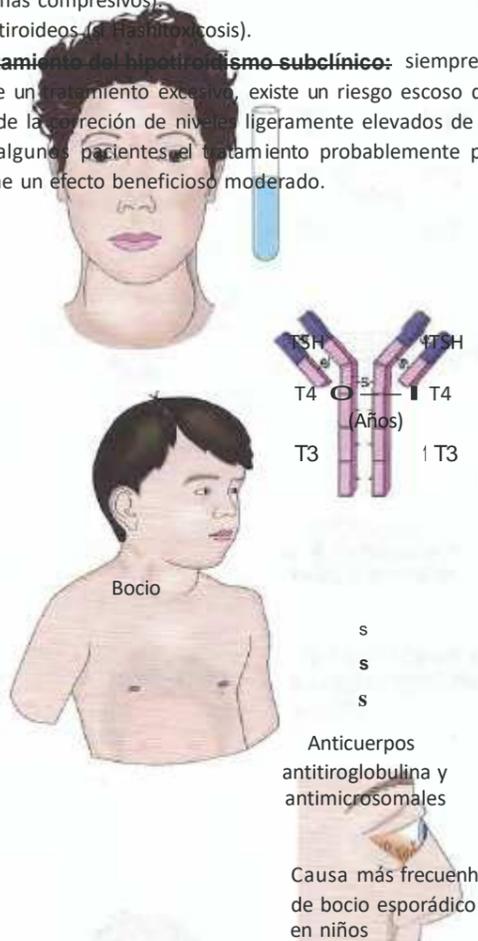
MIR 11 (9612): Hombre de 24 años que refiere **astenia progresiva desde al menos 6 meses, voz ronca, lentitud del habla, somnolencia e hinchazón de manos, pies y cara**. Exploración: pulso a 52 latidos por minuto, cara abotargada y piel seca y pálida. Analítica: Ligeramente anemia, colesterol 385 mg/dL (normal <220), creatinina 1,3 mg/dL (normal: 0,5-1,1), proteinuria negativa, TSH 187 μ U/mL (normal 0,35-5,5) y T4 Libre 0,2 ng/dL (normal 0,85-1,86). ¿Qué estrategia le parece más adecuada?:

1. Realizar una ecografía tiroidea antes de iniciar el tratamiento.
2. Determinar la T3 Libre y realizar una resonancia magnética hipofisaria.
3. Tratar con L-Triyodotironina y una estatina.
4. **Tratar con L-Tiroxina y determinar anticuerpos antitiroideos**.*
5. Realizar una citología tiroidea, previa al tratamiento.

F. TRATAMIENTO:

Las indicaciones para el tratamiento de la tiroiditis de Hashimoto son bocio o hipotiroidismo.

- **Sintomático:** Levotiroxina (**MIR**), corticoides (sólo en situaciones muy particulares), tiroidectomía subtotal bilateral (si problemas compresivos).
- Antitiroideos (a Hashimotoxosis).
- **Tratamiento del hipotiroidismo subclínico:** siempre que se evite un tratamiento excesivo, existe un riesgo escaso derivado de la corrección de niveles ligeramente elevados de TSH, y en algunos pacientes el tratamiento probablemente proporcione un efecto beneficioso moderado.



MIR 05 (7825) ¿Qué clase de tiroiditis favorece el desarrollo ulterior de un linfoma?

1. Tiroiditis de De Quervain.
2. Tiroiditis silente.
3. Tiroiditis de Riedel.
4. Tiroiditis de Hashimoto*.
5. Tiroiditis inducida por amiodarona.



TIROIDITIS

| SUBAGUDA DE DE QUERVAIN MIR | LINFOCÍTICA INDOLORA | INVASIVA FIBROSA DE RIEDEL MIR | HASHIMOTO MIR |
|--|--|---|---|
| Mujeres (3-6/1) entre 3ª y 5ª década MIR | Mujeres (1.5-3/1) menores de 30 años MIR Incidencia específica en periodo puerperal | Mujeres (4/1) entre 4ª y 7ª década MIR Muy poco frecuente | Mujeres (95 %) 30-50 años Causa más frecuente de bocio esporádico en la infancia Favorece el desarrollo ulterior de un linfoma MIR |
| Etiología vírica MIR HLA-B35 | Autoinmune HLA DR3, HLA DR4 | Etiología desconocida. Se asocia a fibrosis multifocal, colangitis esclerosante MIR y arteritis de Takayasu | <u>Autoinmune: se asocia con otras enfermedades</u> HLA DR3 y HLA DR5 <u>Anticuerpos:</u> Antitiroglobulina antimicrosomales MIR antireceptor de la TSH |
| Granulomas con núcleo central de coloide rodeado de células gigantes multinucleadas que en ocasiones presentan coloide en su interior (coloidofagia) | Infiltración linfocítica del tiroides | Reacción fibroesclerótica intensa que se extiende fuera del tiroides infiltrando los músculos del cuello y creando fenómenos compresivos sobre la traquea, esófago y laringe | Infiltrado linfoplasmocitario difuso. Forma oxifílica MIR: más frecuente con células de Askenazy. Forma fibrosa más destructiva |
| Aumento de consistencia y tamaño del tiroides con dolor a la palpación MIR, dolor en cuello MIR, oído MIR, mandíbula MIR, sensibilidad de la glándula MIR, fiebre MIR, taquicardia, pérdida de peso MIR, temblor, reacción inflamatoria y descarga de hormonas tiroideas al plasma | Clinica moderada de tirototoxicosis (entre 2 y 4 meses), no hay dolor MIR, aumento del tamaño tiroideo, aparición en el postparto | Comienzo muy lento, con hipertrofia progresiva y asimétrica del tiroides, que adquiere consistencia "pétrea" MIR Tiroides poco o nada doloroso No afectación ganglionar No fiebre MIR | Bocio moderado MIR, liso, algo irregular de consistencia firmo-elástica MIR, palpación indolora Mayor tendencia al linfoma de tiroides MIR. Hashitoxicosis: Graves más Hashimoto |
| Tratamiento sintomático: ácido acetil salicílico MIR, prednisona en casos severos, propranolol MIR si tirototoxicosis y hormona tiroidea sustitutiva si existe hipofunción prolongada. No indicada la cirugía ni los antitiroideos. Los síntomas relacionados con la situación de hipertiroidismo mejoran con los fármacos beta-bloqueantes MIR. En esta entidad no está indicado generalmente el uso de antitiroideos MIR | <u>Tto sintomático:</u> propranolol levotiroxina No indicados los glucocorticoides | Resección del istmo o tiroidectomía parcial. Tamoxifeno. | Tratamiento sintomático: levotiroxina MIR, tiroidectomía subtotal, antitiroideos |





8. Tumores de tiroides

8.1. Tumores benignos de tiroides

Son lesiones frecuentes (5-10% de los adultos), y a menudo, múltiples. Aproximadamente un tercio de los nódulos palpables son quistes tiroideos, que pueden identificarse por su aspecto ecográfico basándose en la aspiración de grandes cantidades de líquido coloide.

En cuanto al tratamiento la supresión con levotiroxina reduce el tamaño es aproximadamente el 30% de los nódulos. Otra opción es controlar el tamaño sin supresión.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES TIROIDEOS BENIGNOS

ADENOMAS DE CÉLULAS EPITELIALES FOLICULARES

- Macrofoliular (coloide)
- Normofoliular (simple)
- Microfoliular (fetal)
- Trabecular (embrionario)
- Variante de células de Hürthle (oncocítico)

8.2. Carcinoma de tiroides

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino.

La incidencia de cáncer de tiroides aumenta con la edad y alcanza una meseta después de los 50 años.

La edad también es un factor pronóstico importante: el **cáncer de tiroides en sujetos menores de 20 años o ancianos (mayores de 65 años) tiene peor pronóstico.**

8.3. Clasificación anatomoclínica de las neoplasias tiroideas malignas

Tumores primarios epiteliales Tumores primarios no epite-

De células foliculares

Carcinomas diferenciados

- Linfomas
- Carcinoma Papilar
- Sarcomas
- Carcinoma folicular
- Metástasis

Carcinomas Pobremente dife- Otros

renciados

- Carcinoma insular

Carcinoma indiferenciado

- Carcinoma anaplásico

De células C o parafoliculares

Carcinoma medular

8.5. Etiopatogenia de los tumores tiroideos

| | Exposición al Radiación yodo radioactivo cervical | Herencia | Predisposición racial | Tiroiditis de Hashimoto |
|--|---|----------|-----------------------|-------------------------|
| CARCINOMA + (MIR) ++ (MIR) PAPILAR (CDT) | ++ | + | + | |
| CARCINOMA ++ + FOLICULAR (CDT) | ++ | | | |
| CARCINOMA + ANAPLÁSICO (CDT) | | ++ | | |
| CARCINOMA + MEDULAR | | ++ (20%) | | |
| LINFOMA MALIGNO | | | | ++ (MIR) |

CDT: CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

1. PRONÓSTICO DE LOS TUMORES TIROIDEOS:

- Mejor \rightarrow PAPILAR / FOLICULAR / MEDULAR / ANAPLÁSICO \rightarrow Peor (4 MIR).
- El carcinoma insular tiene un comportamiento de malignidad entre el folicular y el anaplásico
- Dada su rica vascularización, el tiroides es una localización habitual de cánceres metastásicos secundarios (melanoma, carcinoma de pulmón, mama y esófago).

8.4. Estadios del carcinoma de tiroides

a. Cánceres Papilares o foliculares de tiroides:

| | < 45 años | > 45 años |
|-------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Estadio I | Cualquier T, cualquier N, MO | T1, NO, MO |
| Estadio II | Cualquier T, cualquier N, MI | T2-3, NO, MO |
| Estadio III | | - T4, NO, MO - Cualquier T, N1, MO |
| Estadio IV | | Cualquier T, cualquier N, MI |

b. Cáncer anaplásico de tiroides: **Todos los casos son estadio IV.**

c. Cáncer medular de tiroides:

- Estadio I T1, NO, MO.
- Estadio II T2-4, NO, MO.
- Estadio III Cualquier T, N1, MO.
- Estadio IV Cualquier T, cualquier N, MI

T = tamaño y extensión de la enfermedad primaria (T1 \leq 1 cm; T2 1-4 cm; T3 > 4cm; T4 invasión directa a través de la cápsula tiroidea.

N = ausencia (NO) o presencia (N1) de afectación linfática regional.

M = ausencia (MO) o presencia (MI) de metástasis.



repeMIR

Los tumores de tiroides siguen la siguiente secuencia de mejor a peor pronóstico: papilar, folicular, medular y anaplásico. (4+)



REGLA NEMOTÉCNICA

Papilar
Folicular
Medular
Anaplásico



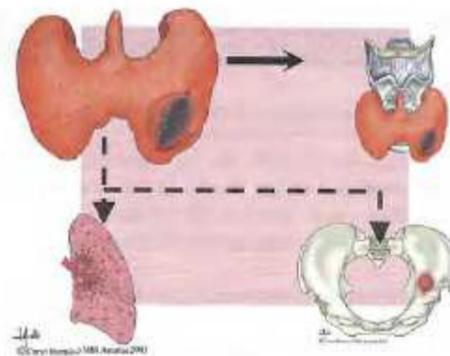
8.6. Carcinoma papilar

A. EPIDEMIOLOGÍA:

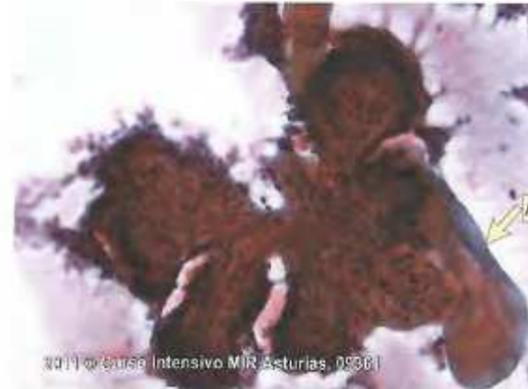
- Es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye el 70-90% de los tumores malignos del tiroides bien diferenciados; también en los niños (MIR).
- Tres veces más frecuente en sexo femenino.
- **Predisponen:** historia de radiación cervical durante la infancia, exposición durante la infancia a altas dosis de isótopos radioactivos del yodo (Chernobyl) (MIR).
- El riesgo de carcinoma no aumenta en los pacientes que han recibido I^{131} a las dosis utilizadas en el diagnóstico o para el tratamiento de otras enfermedades tiroideas (Farreras).

B. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

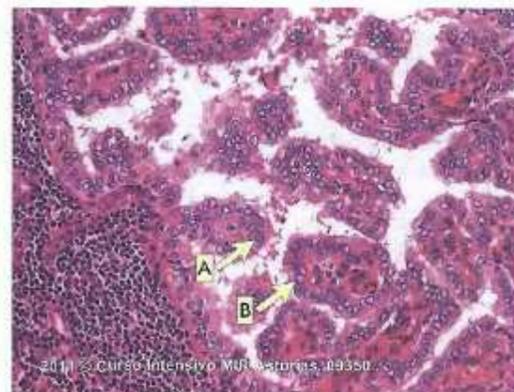
- Bien diferenciado (presencia de elementos foliculares) y **no encapsulado**.
- Variantes histológicas de este carcinoma son la esclerosante difusa, la de células altas y la de células columnares.
- Multicéntrico en un 20-80% de los casos (MIR).
- **Cuerpos de psamoma** (MIR) (calcificaciones diagnósticas) y grandes células foliculares rosas con núcleos pálidos grandes ("células huérfanas Annie"), numerosos nucléolos, hendiduras nucleares e inclusiones intranucleares eosinófilas (MIR).
- Crecimiento muy lento y **metástasis por vía linfática**. La diseminación hematológica (pulmón, huesos) es muy poco frecuente (MIR).
- Posible transformación espontánea en carcinoma anaplásico.
- Los tumores diferenciados mixtos (papilares- foliculares) tienden a comportarse biológicamente como tumores papilares y deben ser tratados como tales.



Diseminación del carcinoma papilar de tiroides



A: Coloide tiroidea Extensión citológica de una PAAF de tiroides con carcinoma papilar en la que se observan formaciones parecidas a dedos de guante, de contorno irregular y con fino eje conectivo vascular.



A: Frecuentes pseudo inclusiones nucleares. -B: Hendiduras o irregularidades de la membrana nuclear. Presencia de numerosas estructuras papilares con fino eje conectivo vascular, frondas complejas y entremezcladas y atipias nucleares con pseudo inclusiones y plegamientos o irregularidades de la membrana nuclear.

C. CLÍNICA:

- **Nódulo tiroideo indoloro +/- adenopatía cervical indolora** como forma de presentación.
- **FACTORES DE MAL PRONOSTICO:**
 - Edad superior a 50 años (2 MIR).
 - Sexo masculino (MIR).
 - Tamaño > 4 cm (los tumores < 2 cm tienen una evolución potencial excelente) (MIR).
 - Presencia de enfermedad invasiva o metastásica.
 - La presencia de afectación ganglionar se asocia a un mayor riesgo de recurrencia, aunque aparentemente no se acompaña de mayor mortalidad (¿ancianos?) (2 MIR).

D. DIAGNÓSTICO:

- **PAAF** (MIR).
- **Nódulo frío** en la gammagrafía.
- Presencia de **calcificaciones finas** en la radiografía simple.

E. TRATAMIENTO:

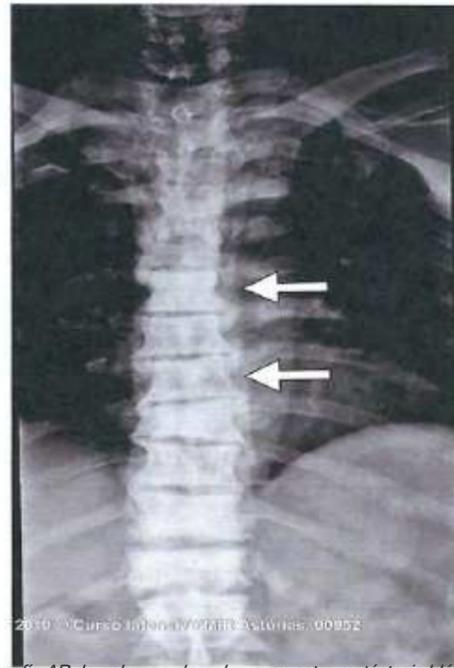
a. TRATAMIENTO PREOPERATORIO hormonal supresivo con T₄ (MIR) para disminuir la vascularización y producir un cierto grado de atrofia en el tejido tiroideo sano.

b. CIRUGIA: Todos los cánceres de tiroides bien diferenciados deberán ser extirpados quirúrgicamente. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación. En el momento de la cirugía también es posible valorar la diseminación de los ganglios linfáticos que se pueden extirpar durante la intervención. La técnica quirúrgica recomendada en todos los pacientes es la **tiroidectomía casi total**, la cual, en combinación con la radioablación postquirúrgica del tejido tiroideo restante, va a facilitar posteriormente el uso de la gammagrafía con radioyodo y las determinaciones de tiroglobulina para valorar las posibles recidivas de la enfermedad.

- Los tumores papilares con antecedentes de radiación cervical en la infancia suelen ser multicéntricos, precisando tiroidectomía amplia, aunque su pronóstico es bueno (MIR).

c. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO:

- Ablación postquirúrgica del "resto tiroideo" con radioyodo: Permite eliminar el tejido tiroideo normal restante (en el lecho tiroideo y alrededor de las glándulas paratiroideas) y puede permitir el tratamiento de las células tumorales residuales.
 - Para que la ablación con ¹³¹I sea más eficaz es conveniente que las células foliculares estén estimuladas por la TSH (MIR).
 - Supresión de la TSH con hormona tiroidea: En los pacientes con bajo riesgo de recidiva, la TSH se suprime hasta un nivel bajo, pero detectable. En los pacientes con un alto riesgo de recidiva o con enfermedad metastásica demostrada está indicada la supresión total de la TSH, siempre que no existan contraindicaciones importantes para una tirototoxicosis leve.
 - La mayoría de los pacientes en estadio I y tumores primarios < 1.5 cm generalmente pueden tratarse de forma segura mediante supresión hormonal sin radioablación, ya que el riesgo de recidiva y de mortalidad es muy bajo.
 - En los casos en los que se practique una hemitiroidectomía, la radioablación postquirúrgica no está indicada.
- d. CONTROLES POSTQUIRÚRGICOS:
- Gammagrafía corporal total con ¹³¹I (MIR) y tiroglobulina sérica para detección de recidivas o metástasis.
 - La positividad de los anticuerpos antitiroglobulina invalida la determinación de la tiroglobulina.
- e. TRATAMIENTO RECIDIVAS/METÁSTASIS:
- Tratamiento quirúrgico y/o dosis ablativas de ¹³¹I.
 - Radioterapia externa, cuando las metástasis causen dolor óseo o exista riesgo de lesión neurológica (metástasis vertebrales).



Radiografía AP de columna dorsal que muestra metástasis blásticas de cáncer de próstata en las vértebras visualizadas

F. MARCADOR:

- TIROGLOBULINA: Útil para el seguimiento postoperatorio de recidivas (MIR); no es válida para el diagnóstico inicial (MIR) (elevada también en adenoma benigno, bocio simple y enfermedad de Graves).

MIR 00 FAMILIA (6582): La determinación de tiroglobulina sérica tiene su mayor utilidad en el seguimiento de pacientes:

1. Tratados con tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides*.
2. Tratados con hemitiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.
3. Tratados con tiroidectomía total por cáncer anaplásico de tiroides.
4. Con tiroides de Riedel.
5. Con hipertiroidismo tratados con yodo radiactivo.

MIR 00 (6947): Paciente de 30 años al que se realiza una punción aspiración en una adenopatía laterocervical cuyo diagnóstico anatomopatológico es de metástasis de carcinoma. La descripción microscópica corresponde a una proliferación celular en grupos epiteliales centrados por un eje vascular. Las células se caracterizan por tener núcleos muy claros, con hendiduras longitudinales e inclusiones. El origen más probable de la neoplasia será:

1. Carcinoma papilar de tiroides*.
2. Carcinoma de amígdala.
3. Carcinoma de cavum.
4. Carcinoma de glándula salival.
5. Carcinoma del suelo de la boca.

MIR 05 (8084) Una de las siguientes afirmaciones NO es correcta con respecto al cáncer diferenciado de tiroides:

1. El carcinoma papilar es un tumor derivado del epitelio folicular generalmente encapsulado, y con alta frecuencia de diseminación hematológica.*
2. El carcinoma folicular es un tumor diferenciado de tiroides, habitualmente unicéntrico y en el que la afectación de los ganglios linfáticos es poco frecuente.
3. El carcinoma papilar es el cáncer más frecuente del tiroides y su pronóstico es mejor que el del carcinoma folicular.
4. La PMF permite diagnosticar el carcinoma papilar de tiroides pero no suele ser de utilidad en el diagnóstico del carcinoma folicular de tiroides.
5. El carcinoma papilar de tiroides es más frecuente en zonas ricas en yodo mientras que el carcinoma folicular de tiroides es más frecuente en zonas con déficit del mismo.



MIR 09 (9130): Señalar la respuesta correcta en relación con el carcinoma papilar de tiroides:

1. Se asocia a hipertiroidismo.
2. Se asocia a mutaciones del protooncogen ret.
3. Es de mal pronóstico.
4. Metastatiza principalmente por vía linfática.
5. Su curación se comprueba mediante determinación de niveles de calcitonina.

MIR 14 (10438): ¿Cuál es el tumor maligno más frecuente del tiroides?

1. Carcinoma oxifílico.
2. Carcinoma papilar.*
3. Carcinoma folicular.
4. Carcinoma anaplásico.
5. Carcinoma medular.

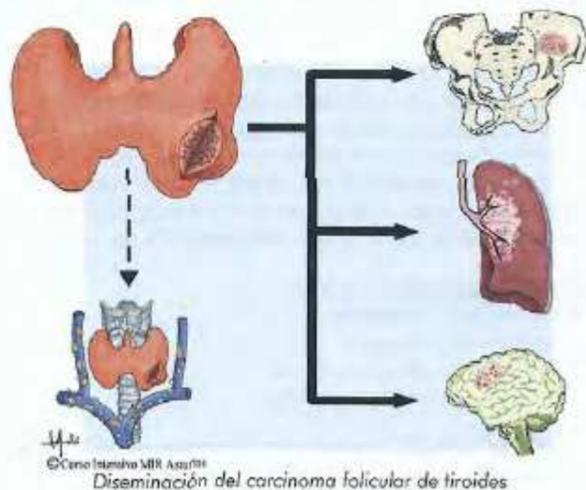
8.7. Carcinoma folicular

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- La incidencia del cáncer folicular de tiroides varía notablemente en las diferentes partes del mundo, es más frecuente en las regiones con déficit de yodo (Neoplasia típica de zonas con bocio endémico).
- 15% de todos los carcinomas tiroideos.
- Edad media de diagnóstico: 50 años.
- Tres veces más frecuente en el sexo femenino.

B. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Es el tumor tiroideo más diferenciado (el que más se parece a tejido tiroideo sano) (MIR).
- Encapsulado.
- Se caracteriza por la formación de folículos pequeños, aunque la formación de coloide es escasa.
- Carcinoma de células de Hürthle: caracterizado por grandes células individuales con citoplasma que se tiñe de rosa, lleno de mitocondrias. Se comporta como cáncer folicular, excepto que raramente capta yodo radiactivo. Variante anatomopatológica de peor pronóstico.
- Diseminación por vía hematogena (pulmón, hueso -lesiones osteolíticas- o SNC). Rara vez por vía linfática.



C. CLÍNICA:

- Se suele presentar como un nódulo tiroideo único indoloro en un sujeto sano o en un paciente portador de un bocio de larga evolución. Dolor e invasión de estructuras vecinas como manifestaciones tardías.
- Menos frecuentemente, nódulo óseo o pulmonar como manifestación clínica inicial.
- Eventualmente tirotoxicosis por producción de hormonas tiroideas por el tejido metastásico.
- FACTORES DE MAL PRONOSTICO:
 - Edad > a 50 años (2 MIR)
 - Tamaño superior a 4 cm.

- Metástasis a distancia.
- Presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

D. DIAGNÓSTICO:

- PAAF no diagnóstica: (MIR) se debe valorar la penetración de la cápsula, la infiltración del parénquima tiroideo vecino y la invasión de vasos para diferenciar formas malignas de benignas (MIR).
- Nódulo frío en la gammagrafía (excepcionalmente isocaptante).

E. TRATAMIENTO:

Similar al del carcinoma papilar:

- Tratamiento preoperatorio con T₄ a dosis supresoras.
- Cirugía: tiroidectomía casi total (mayor agresividad) (MIR).
- Tratamiento postoperatorio: radioablación del "resto tiroideo" y supresión de la TSH con hormona tiroidea.
- Control postquirúrgico con la tiroglobulina sérica y con gammagrafías corporales totales con I¹³¹ (MIR).
- Si metástasis o recidivas, tratamiento quirúrgico y/o dosis ablativas de I¹³¹.

F. MARCADOR:

TIROGLOBULINA (2 MIR).

MIR 00 FAMILIA (6582): La determinación de tiroglobulina sérica tiene su mayor utilidad en el seguimiento de pacientes:

1. Tratados con tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides*.
 2. Tratados con hemitiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.
 3. Tratados con tiroidectomía total por cáncer anaplásico de tiroides.
 4. Con tiroides de Riedel.
 5. Con hipertiroidismo tratados con yodo radiactivo.
- MIR 01 (7048): Sobre los tumores malignos del tiroides, señale cuál de los siguientes razonamientos NO es CORRECTO:
1. El riesgo de linfoma tiroideo es mucho más alto en la tiroiditis de Hashimoto que en el bocio nodular.
 2. El carcinoma medular tiroideo no procede del epitelio folicular tiroideo.
 3. La tiroglobulina tiene valor en el diagnóstico del carcinoma tiroideo diferenciado*.
 4. El carcinoma folicular tiroideo requiere para su identificación invasión capsular, de los vasos sanguíneos o del tiroides adyacente.
 5. Algunos adenomas tiroideos pueden contener pseudopapilas y confundirse con las papilas del carcinoma papilar.

MIR 02 (7310): Previamente a la administración de I¹³¹, para destruir tejido tiroideo residual, tras una tiroidectomía por cáncer folicular de tiroides. ¿Qué debemos hacer?:

1. Suspender el tratamiento con hormona tiroidea para elevar los niveles plasmáticos de la TSH*.
2. Aumentar la dosis de hormona tiroidea para disminuir los niveles de TSH.
3. Administrar solución de Lugol, 3 semanas antes.
4. Medir tiroglobulina para fijar dosis de I¹³¹.
5. No variar la dosis de hormona tiroidea, para evitar que la TSH varíe.

Habitualmente después de la exéresis quirúrgica en el cáncer diferenciado de tiroides (papilar o folicular) se trata al paciente durante varias semanas con hormona tiroidea. Antes de realizar la "ablación del resto tiroideo" con I¹³¹ se debe retirar la hormona tiroidea para que el nivel de TSH aumente, de forma ideal, hasta un valor superior a 50 UI/L (el nivel hasta el que se eleva la TSH depende en gran medida de la cantidad de tejido tiroideo residual después de la cirugía).

MIR 03 (7731): El término diferenciación aplicado al tejido neoplásico define:

1. El grado de similitud de las células neoplásicas desde el punto de vista morfológico y funcional con las células normales de las que derivan*.
2. La aparición dentro de un tumor de elementos neoplásicos que no están presentes en el órgano o en el tejido en el cual se originan.
3. La presencia de un grado extremo de anaplasia.
4. La presencia de áreas tumorales de morfología diferente en cambios adyacentes del tumor (por ejemplo adenocarcinoma y carcinoma epidermoide).
5. La variación de la morfología tumoral en la recurrencia de la enfermedad.

MIR 10 (9365): Diez días después de practicarle una hemitiroidectomía a una paciente con un nódulo tiroideo de 1,5 cm recibe el siguiente informe definitivo por parte del anatomopatólogo:

"patrón folicular muy celular sin invasión capsular que invade los vasos sanguíneos y nervios adyacentes". Señale la respuesta correcta:

1. Como no existe invasión capsular no es conveniente realizar más cirugía.
2. El patrón folicular es indicación de vaciamiento ganglionar cervical profiláctico.
3. Se trata de un carcinoma folicular y requiere completar la tiroidectomía.*
4. El informe permite descartar un carcinoma papilar con total seguridad en el tiroides remanente.
5. La medición de la calcitonina plasmática nos permitirá diferenciar entre un carcinoma papilar y folicular.

8.8. Carcinoma insular (pobrement diferenciado)

- Es un tumor folicular con comportamiento biológico intermedio entre el carcinoma folicular y el anaplásico.
- Aparece entre los 50 y 60 años
- Suele aparecer como un tumor sólido, de más de 5 cm y suele estar formado por acumulación de células foliculares de pequeño tamaño que forman nidos bien definidos (insulae)
- En el momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar metástasis a distancia (óseas, pulmonares y cerebrales), así como infiltración local y necrosis intratumoral, lo que refleja su gran agresividad.

8.9. Carcinoma anaplásico o indiferenciado

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- Es un cáncer agresivo poco diferenciado.
- 2-4 % de todos los carcinomas tiroideos.
- Mayores de 65 años.
- Predominio en el sexo femenino.

B. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Células atípicas con numerosas mitosis, grandes áreas de necrosis e infiltración polimorfonuclear.
- Presencia de áreas diferenciadas (en sentido papilar o folicular).

Altamente maligno, invasión local y a distancia precoz.

- Tumor doloroso de crecimiento rápido e invasor + adenopatías cervicales.
- Persistencia de la epítrea, aunque algunas zonas pueden ser blandas por necrosis tumoral.

- Por lo general se presenta en pacientes ancianos con antecedentes de bocio, en quienes la glándula de manera súbita, en semanas o meses, comienza a agrandarse y producir síntomas por compresión, disfagia o parálisis de cuerdas vocales.

D. DIAGNÓSTICO:

- PMF (diagnóstico diferencial con el linfoma y sarcoma).
- Nódulo frío en la gammagrafía.

E. TRATAMIENTO:

- Quimioterapia (antraciclinas, paclitaxel) y radioterapia a altas dosis (poco eficaces). Medidas paliativas de descompresión.
- La mayoría de los pacientes fallecen en los 6 meses siguientes al diagnóstico.



8.10. Carcinoma medular

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- 5-10% de todos los carcinomas tiroideos.
- incidencia casi igual en la mujer y el varón, ligero predominio en mujer (1.3:1).

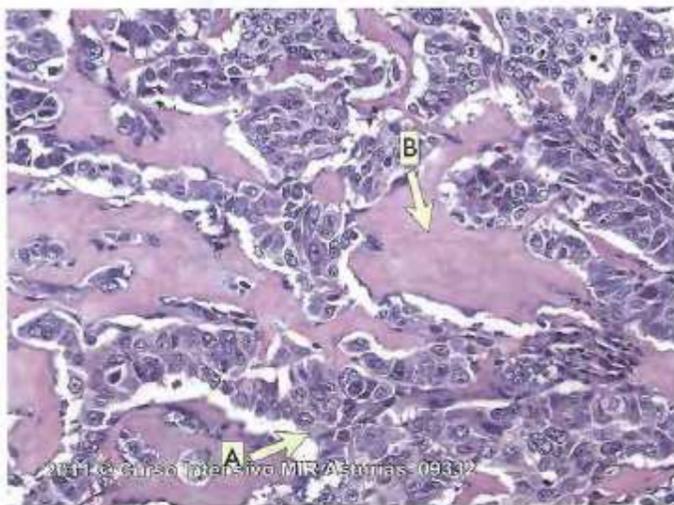
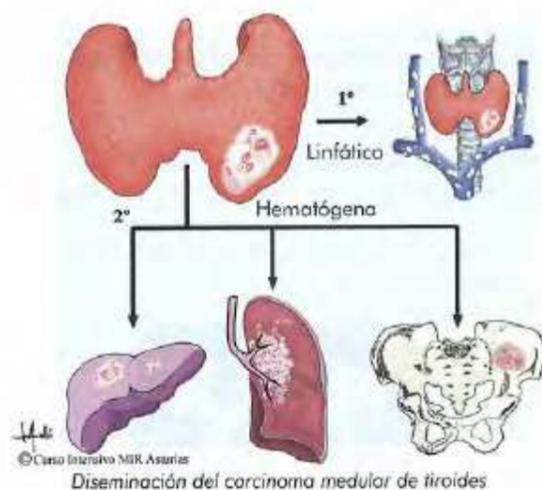


Frecuencia $2 = cf'$

- Posible asociación con tumores de otras glándulas endocrinas (MEN tipo 2) (2 MIR).
- TIPOS: (80%): -7-
Espolítico 6 décadas de las últimas.
• (20%): Las formas a a la MEN 2A y 2B suelen debutar más precozmente (3ª década) y tener peor pronóstico (con frecuencia son multifocales).
• MEN 2A.
• MEN 2B.
• Tipo familiar ajeno a la MEN (mejor pronóstico que las formas asociadas a MEN) (MIR).

B. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

- Se origina a partir de células parafoliculares o células C productoras de calcitonina (2 MIR), histaminasa, prostaglandinas serotoninina y otros péptidos las cuales derivan de la cresta neural (MIR).
- Al crecer el tumor aparece como hojas separadas por amiloide, que es el típico del mo congo. (5 MIR)
- Presenta gránulos secretores neurocitoplasmáticos (MIR).
- METASTASIS (por orden de aparición): linfáticas y por vía hematogena (hígado, pulmón y huesos) (MIR).



Carcinoma medular de tiroides con los hallazgos característicos: -A: Células tumorales del carcinoma medular de tiroides. -B: Estroma amiloide. La presentación clásica está formada por una proliferación sólida de células redondas o poligonales de citoplasma granular anfófilo de núcleos de mediano tamaño, separados por un estroma altamente vascular, estroma colágeno y amiloide.

C. CLÍNICA:

- **Nódulo tiroideo firme, indoloro y de crecimiento lento + adenopatía cervical** como primeras manifestaciones.
- Menos frecuentemente puede debutar por clínica de metástasis a distancia.
- **Secreción ectópica de serotonina, ACTH, CEA (MIR), hormona estimulante de los melanocitos, prostaglandinas, histaminasa y VIP (diarrea).**
- **FACTORES DE MAL PRONOSTICO:**
 - Edad avanzada.
 - Presencia de diarrea (13%).
 - Estadio avanzado en el momento del diagnóstico.

D. DIAGNÓSTICO:

- **Medición basal de calcitonina (relación entre su concentración plasmática y la carga tumoral).**
- Estimulación de la secreción de calcitonina con calcio o pentagastrina.
- En todos los pacientes con cáncer medular de tiroides está justificado investigar la existencia de mutaciones del gen RET, ya que es posible ofrecer a las personas que tengan resultados positivos para mutaciones consejo genético y pruebas genéticas de todos sus familiares.
- PAAF.
- Nódulo frío en la gammagrafía.
- Calcificaciones linfáticas cervicales (densas).

E. TRATAMIENTO:

- **TIROIDECTOMÍA TOTAL** con ablación de ganglios linfáticos del compartimento central del cuello (2 MIR).
- Si MEN-2A operar primero el feocromocitoma (MIR).
- Radioterapia y quimioterapia para la enfermedad recidivante o residual.
- A largo plazo, hormonas tiroideas a dosis sustitutivas.
- Se ha aprobado **VANDETANIB (anti EGFR 1)** para el tratamiento del **carcinoma medular de tiroides metastático en adultos**, que no puede ser tratado con cirugía. Inhibidor de la tirosin-kinasa, oral, comprimido diario... Reacciones adversas farmacológicas más frecuentes **diarrea (57%), exantema (53%), acné (35%), náuseas (33%), hipertensión (33%), cefalea (26%), fatiga (24%), disminución del apetito (21%) y dolor abdominal (21%).** Cabozantinib

F. MARCADOR:

- **Calcitonina (diagnóstico precoz y seguimiento) (3 MIR).**
- Histaminasa.



repeMIR

La calcitonina es el marcador tumoral típico del carcinoma medular de tiroides. (3+)

MIR 01 (7048): Sobre los **tumores malignos del tiroides**, señale cuál de los siguientes razonamientos **NO** es **CORRECTO**:

1. El riesgo de **linfoma tiroideo** es mucho más alto en la **tiroiditis de Hashimoto** que en el **bocio nodular**.
2. El **carcinoma medular tiroideo** no procede del **epitelio folicular tiroideo**.
3. La tiroglobulina tiene valor en el diagnóstico del carcinoma tiroideo diferenciado*.
4. El **carcinoma folicular tiroideo** requiere para su identificación **invasión capsular, de los vasos sanguíneos o del tiroides adyacente**.
5. Algunos **adenomas tiroideos** pueden contener **pseudopapilas** y confundirse con las **papilas del carcinoma papilar**.

MIR 02 (7478): En una **punción de tiroides** se obtienen células fusiformes junto a células plasmocitoides y células anaplásicas. Las técnicas de inmunohistoquímica reflejan el siguiente inmunofenotipo para esas células: **tiroglobulina negativa; Cromogranina A positiva y Antígeno Carcino-Embrionario positivo**. El **diagnóstico** es:

1. Carcinoma anaplásico.
2. Carcinoma papilar.
3. Adenoma folicular.
4. Carcinoma folicular.
5. **Carcinoma medular***.

MIR 03 (7739): Uno de los siguientes **NO** es un **derivado de la cresta neural**:

1. **Neuronas de Purkinje del cerebelo***.
2. **Neuronas de los ganglios raquídeos (DRG).**
3. **Melanocitos de la piel.**
4. **La médula adrenal.**
5. **Células secretoras de calcitonina.**

MIR 04 (7835) Paciente varón de 27 años de edad, que tras ser **diagnosticado hace 2 meses de un feocromocitoma**, se le descubre un **nódulo tiroideo frío en una gammagrafía tiroidea**. En la analítica resalta un **aumento desproporcionado de calcitonina plasmática**. ¿En qué **patología** habría que pensar?:

1. Adenoma tiroideo.
2. **Carcinoma medular de tiroides***.
3. Carcinoma papilar de tiroides.
4. Carcinoma folicular de tiroides.
5. Carcinoma paratiroideo.