

# 5. Endocrinología

J. J. ESCRIVÁ

J. A. CARBAJAL

M. MENDEZA

## 1 INTRODUCCIÓN

Las funciones del organismo están reguladas por tres sistemas de control:

- 1) El nervioso.
- 2) El hormonal o sistema endocrino.
- 3) El inmunológico.

En general, el sistema hormonal se relaciona principalmente con las diversas funciones metabólicas de la economía y controla la intensidad de funciones bioquímicas en las células<sup>(1)</sup>. Existen relaciones mutuas entre los sistemas endocrino y nervioso, de hecho al menos dos glándulas secretan sus productos en respuesta a estímulos nerviosos como son la médula suprarrenal y la hipófisis nerviosa y pocas hormonas adenohipofisarias son secretadas en cantidad importante si no es en respuesta a la actividad nerviosa del hipotálamo. Además, el sistema inmunológico está sujeto a una modulación nerviosa y hormonal y la formación de citocinas por los linfocitos puede modificar la función endocrina. El sistema endocrino comprende un conjunto de glándulas de secreción interna cuyos productos son las hormonas<sup>(1,2)</sup>.

Las hormonas son mensajeros intracelulares elaborados por un tejido, que ejercen sus acciones sobre otro. Dichas acciones se producen usualmente en una localización lejana del área donde la hormona es liberada a la circulación tras su síntesis. Ocasionalmente, el mensajero intercelular es transportado directamente de una célula a otra. Para que un tejido diana responda a la hormona es necesario:

- a) El reconocimiento de la hormona por un mecanismo receptor.
- b) La disposición de una estructura intracelular capaz de traducir el mensaje hormonal en hechos bioquímicos significativos.

Se definen como receptores las moléculas específicas, dentro de la membrana celular, el citoplasma o el núcleo de las células diana que son necesarias para el reconocimiento la unión de mensajeros extracelulares como son las hormonas. Posteriormente a esta unión aparecen una serie de sucesos intracelulares que constituyen el efecto de la hormona sobre el tejido diana. La mayoría de las hormonas esteroideas y tiroideas atraviesan la

membrana, interaccionan con receptores intracelulares y se unen a secuencias reguladoras específicas del ADN. Por otra parte, los receptores hormonales de membrana pueden dividirse en:

- 1) Receptores transmembranosos de siete dominios (receptores para la PTH, vasopresina, glucagón, LH, FSH, TSH...).
- 2) Tirosincinasas de proteínas (insulina).
- 3) Receptores para la hormona de crecimiento y la prolactina.
- 4) Receptores guanilciclasa (péptido natriurético auricular)<sup>(1)</sup>.

## 1.2. Síntesis, transporte y degradación

Las hormonas se pueden clasificar en cuatro grandes categorías: peptídicas, esteroideas, amínicas y los ácidos grasos cíclicos. En el caso de las hormonas peptídicas, los genes codifican el ARNm, que a continuación es traducido en los precursores peptídicos. Las hormonas esteroideas derivan del colesterol o 7-deshidrocolesterol y las amínicas de aminoácidos como la tirosina. Las prostaglandinas son ácidos grasos cíclicos que se sintetizan a partir del ácido araquidónico<sup>(1)</sup>.

Normalmente, las hormonas que segrega una glándula se sintetizan en la misma; excepción clásica a esta regla es el lóbulo posterior de la hipófisis que solo sirve como reservorio de adiuretina que se forma en el hipotálamo. En cuanto al transporte, la mayor parte de las hormonas circulan por la sangre asociadas a moléculas proteicas o bien libres. Las hormonas de naturaleza esteroide normalmente circulan asociadas a una proteína, del mismo modo la tiroxina circula asociada a una globulina específica; sin embargo las hormonas peptídicas circulan libre o débilmente asociadas a proteínas sanguíneas. La hormona unida a proteínas no puede penetrar en la mayoría de los compartimentos celulares y actúa como reservorio a partir del cual se libera la hormona libre. No se conocen proteínas portadoras específicas para insulina, glucagón, parathormona, calcitonina y todas las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis.

Normalmente, las hormonas son catalizadores de diferentes reacciones bioquímicas celulares. Provocan o inhiben determinadas reacciones enzimáticas; en las hormonas cuya acción se realiza predominantemente sobre la membrana celular no se

produce una inactivación después de ejercer su acción sino que se desprenden de la membrana y vuelven de nuevo a la circulación general. Así, la insulina no se inactiva en la zona donde ejerce su acción, sino principalmente en el hígado y en el riñón. Las hormonas peptídicas se descomponen, probablemente, en pequeños péptidos por proteasas específicas hasta convertirse finalmente en aminoácidos.

De las hormonas esteroideas, sólo una pequeña parte se excreta como tales hormonas y en forma libre a través de la orina; la mayor parte se eliminan por esta vía, en forma hidrosoluble, esterificadas con ácido glucurónico, previa apertura de los dobles enlaces.

## 1.3. Regulación de la secreción hormonal

La secreción hormonal no tiene lugar de manera uniforme y continua sino que se alternan periodos de secreción o pulsos con otros de reposo. Cuando la secreción varía ostensiblemente a lo largo del día se habla de ritmo circadiano, como es el caso del cortisol; si el ritmo cambia varias veces al día se denomina ultradiano, como la secreción pulsátil de GnRH. Existen ritmos más amplios, como sucede con las hormonas ováricas que presentan un ritmo mensual.

La secreción hormonal está regulada en la mayoría de los casos por un mecanismo de retroalimentación (feedback) negativo<sup>(3)</sup>. Como ejemplo se pueden citar las hormonas segregadas por la hipófisis anterior: el hipotálamo segrega la hormona estimulante de la hipófisis a la circulación portal y la hipófisis reacciona con un aumento de la secreción de las hormonas del lóbulo anterior. Estas hormonas hipofisarias hacen que se produzca una secreción de hormonas en las glándulas periféricas; la concentración sanguínea de las hormonas de glándulas periféricas frena a la hipófisis y al hipotálamo. Por el contrario cuando la concentración sanguínea de la hormona periférica disminuye por debajo de determinado nivel, se estimula la producción de las hormonas hipotalámica e hipofisaria correspondientes. Existe un determinado "nivel" (set point) para cada una de las hormonas, por debajo del cual el hipotálamo y la hipófisis estimulan la formación de la hormona; inversamente, superado este valor la inhiben<sup>(3,4)</sup>.

Además de los mecanismos de retroalimentación negativos, que son los mismos para la regulación de la mayoría de las hormonas existen seguramente mecanismos de retroalimentación positivos. Sólo así se puede explicar el hecho de que se produzca la pubertad con una excitación positiva de testosterona sobre el hipotálamo. Existen hechos complejos como el ciclo menstrual femenino que no pueden explicarse mediante los mecanismos de retroalimentación negativos; parece ser que estos procesos se producen mediante la interacción compleja de mecanismos de retroalimentación positivos y negativos entre distintas hormonas periféricas y hormonas hipofisarias e hipotalámicas.

Existen mecanismos sencillos de retroalimentación negativos que explican la regulación de distintas hormonas de acción periférica. Así, un aumento de la glucosa en sangre estimula la secreción de insulina por cuya acción se disminuye esta concentración cesando la secreción de la hormona, aunque el proceso no es tan sencillo porque en el mismo están implicados otros factores como el nivel de aminoácidos y la presencia de hormonas intestinales<sup>(3)</sup>. De la misma manera la secreción de parathormona y de calcitonina se basan en un mecanismo de retroalimentación negativa que está regulada por la concentración de calcio en sangre. Lo mismo podríamos decir de la hormona antidiurética y la concentración de sodio. Estos mecanismos de retroalimentación endocrinos, sencillos a efectos didácticos, son en realidad extraordinariamente complejos.

## 2 FISIOPATOLOGÍA ENDOCRINA

Las causas de los trastornos endocrinos pueden estar relacionadas con las fases por las que pasan las hormonas desde su biosíntesis hasta su eliminación, pasando por el transporte y por los sistemas de regulación.

Según la causa, los trastornos endocrinos se pueden agrupar de la siguiente manera<sup>(3)</sup>:

### 2.1. Trastornos congénitos de la biosíntesis de la secreción de las hormonas

La mayoría de las veces se trata de trastornos del metabolismo y son típicas ciertas enfermedades de la corteza suprarrenal y del tiroides como el síndrome adrenogenital y el cretinismo familiar.

Menos frecuentes son los trastornos congénitos de la síntesis de las hormonas peptídicas de la hipófisis y del páncreas; la diabetes insípida se presenta como un trastorno hipotalámico hereditario. La diabetes mellitus es la más frecuente, más raramente se acompaña de déficit de hormona de crecimiento o parathormona. No hay que confundir estos errores congénitos del metabolismo con las aberraciones cromosómicas que dan origen a otro tipo de patologías.

### 2.2. Trastornos de la secreción

Se ha observado que en determinadas diabetes no existe un problema de producción sino de secreción de insulina, ya que la reserva de esta hormona en las células insulares es en algunos casos normal.

### 2.3. Trastornos del transporte hormonal

Las hormonas esteroides, poco solubles en agua, y las hormonas tiroideas requieren la ayuda de proteínas transportadoras para su circulación en la sangre. Es muy interesante el hecho de que la disminución (pérdida proteica) o aumento de la proteína de transporte (embarazo, anovulatorios), no produce ninguna endocrinopatía, debido a que la hormona sólo actúa cuando está en estado libre.

### 2.4. Trastornos de la acción de las hormonas

#### 2.4.a. Ausencia de transformación de una prehormona en una hormona activa

La mayoría de las glándulas de secreción interna no segregan prehormona. La testosterona, que parece ser la única excepción, se transforma en dihidrotestosterona mediante la testosterona 5-a-reductasa, cuya ausencia hace que no se produzca la acción propia de la hormona en el desarrollo sexual masculino.

#### 2.4.b. Defectos de los receptores

Se conocen defectos principalmente en relación con las hormonas de crecimiento, parathormona y testosterona. Se ha comprobado una serie de trastornos relacionados con estas hormonas semejantes a la carencia de las mismas pero con niveles sanguíneos dentro de los niveles normales.

#### 2.4.c. Ausencia de sustancias intracelulares portadoras de la hormona:

Las hormonas que no actúan sobre la membrana sino que deben llegar al núcleo a través del citoplasma pueden no ejercer su acción por falta de sustancias transportadoras intracelulares, aunque no se ha demostrado en ninguna enfermedad.

### 2.5. Trastornos de metabolismo y excreción de las hormonas

En el hipertiroidismo es típico el metabolismo acelerado de todas las hormonas esteroídicas, sin embargo parece ser que no hay consecuencias endocrinas.

### 2.6. Trastornos del sistema de regulación

El ejemplo clásico de trastorno de retroalimentación hipotalámico-hipofisario periférico es el síndrome de Cushing con hiperplasia de ambas glándulas suprarrenales; el centro del factor estimulante de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el hipotálamo no se inhibe por cantidades normales de cortisol y sigue funcionando. El síndrome de Cushing comprende tres trastornos patogénicos distintos: hipofisario (68%), suprarrenal (17%) y ectópico (15%)<sup>(9)</sup>.

### 2.7. Producción hormonal autónoma

#### 2.7.a. Producción por tumores de glándulas endocrinas:

Los tumores activos sobre las hormonas producen frecuentemente hormonas, independientemente de los sistemas hormonales. La mayor parte de síndromes de hiperfunción endocrina como el adenoma de Cushing, el feocromocitoma, el adenoma autónomo del tiroides, la enfermedad de Basedow, etc., pertenecen a este grupo.

#### 2.7.b. Producción hormonal ectópica:

Ocasionalmente los tumores malignos que no tienen origen en territorios endocrinos son capaces de producir hormonas ocasionando formas de hiperfunción endocrina. El 15% de los casos de síndrome de Cushing es de este origen. Otro caso digno de mención es la hiperglucemia tumoral independiente de la insulina.

### 2.8. Hipofunción endocrina por destrucción de la glándula

Existen diferentes patogenias para explicar la destrucción de una glándula endocrina. Así el hipopituitarismo se debe frecuentemente a tumores de la hipófisis que suprimen el tejido hormonalmente activo. La diabetes mellitus tras una pancreatitis se ha citado como una complicación relativamente frecuente. La tuberculosis es a veces causa de calcificación de la corteza suprarrenal y, por tanto, de una insuficiencia de esta glándula endocrina.

### 2.9. Síndrome psíquico endocrino

En la insuficiencia de la hipófisis, tiroides o corteza suprarrenal se presentan frecuentemente apatía, falta de animación, cansancio, falta de concentración y mal humor depresivo; en el hipertiroidismo el paciente está insomne e irritado. En el síndrome de Cushing existe una amplia gama de posibilidades, desde una paranoia grave hasta una esquizofrenia con mutismo. Estos cuadros generalmente se normalizan después de un tratamiento endocrino adecuado<sup>(9)</sup>.

## 3 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

Ante la dificultad de abordar en este capítulo toda la patología posible del sistema endocrino analizaremos algunas de sus disfunciones más características agrupadas por territorios endocrinos.

### 3.1. Disfunción hipotálamo-hipofisaria

#### 3.1.1. Enfermedades de la hipófisis anterior

La hipófisis anterior normal segrega seis hormonas bien diferenciadas:

- Hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- Tirotropina (TSH).
- Hormona folículo estimulante (FSH).
- Hormona luteinizante (LH).
- Hormona del crecimiento (GH).
- Prolactina (Prl).

Una séptima hormona, la b-lipotropina (b-LPH) se sintetiza a la vez que la ACTH en las células corticotropas, como parte de una molécula precursora

mayor, la proopiomelanocortina (POMC). La fisiología de la  $\beta$ -LPH es poco conocida; bajo ciertas circunstancias puede servir como precursor de péptidos opiáceos endógenos (endorfinas) o puede estimular la función suprarrenal. Otros derivados de la molécula de POMC, como la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -MSH), estimulan la producción de aldosterona, al igual que sucede con la ACTH<sup>(1)</sup>.

La hipofunción de la hipófisis puede deberse a una enfermedad de la propia hipófisis o del hipotálamo. En cualquier caso existe una secreción disminuida de hormonas hipofisarias con los efectos subsiguientes sobre la función del resto del organismo. Así el déficit de TSH produce hipertiroidismo sin bocio; el déficit de LH y FSH ocasiona hipogonadismo; el déficit de ACTH da lugar a hipoadrenalismo y una coloración pobre de la piel; la carencia de Prl produce un fallo en la lactancia postparto y el déficit de GH causa estatura corta (enanismo), arrugas faciales y ocasionalmente glucemia de ayuno en los niños.

Otra patología hipofisaria anterior son los tumores hipofisarios que suponen un 10% de los tumores intracraneales. Los tumores más comunes son los secretores de prolactina, seguidos de los no funcionantes y de los secretores de GH. La hipersecreción de GH produce la apariencia típica de la acromegalia y si el exceso de GH se produce antes del cierre de la epífisis de los huesos largos puede ocasionarse un aumento de la estatura; si este proceso se inicia en la infancia se origina el gigantismo. Los adenomas hipofisarios secretores de TSH son raros, menos del 1% de los tumores hipofisarios; los pacientes con estos tumores muestran hipertiroidismo. La mayor parte de pacientes con Síndrome de Cushing parecen tener tumores secretores de ACTH.

Los pacientes con insuficiencia endocrina primaria del órgano diana no tratada, presentan la hipersecreción de la hormona trópica correspondiente, que en algunos casos se acompaña de una hiperplasia de la hipófisis<sup>(6)</sup>.

### 3.1.2. Trastornos de la vasopresina

La hormona antidiurética humana (ADH) es un octapéptido sintetizado por las neuronas localizadas en el núcleo superior óptico del hipotálamo, se transporta a lo largo de los axones del tracto supraóptico hipofisario unida a una proteína de transporte de gran tamaño y se almacena en la hipófisis

posterior. La ADH se transporta en el plasma a sus tejidos diana, el túbulo distal y el tubo colector del riñón. El efecto final de la ADH es un incremento de la reabsorción de agua libre de solutos.

La diabetes insípida es un estado de alteración en la conservación del agua como consecuencia de una liberación inadecuada de ADH en respuesta a estímulos fisiológicos (diabetes insípida central) o por falta de respuesta renal a la ADH (diabetes insípida nefrógena). La manifestación clínica más característica es la emisión frecuente de grandes volúmenes de orina diluida que ocasiona una sed marcada y una ingesta exagerada de líquidos<sup>(7)</sup>.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se caracteriza por objetivar un exceso de ADH, hiponatremia e intoxicación acuosa, todo ello en ausencia de hipovolemia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo o insuficiencia corticosuprarrenal. Las causas son múltiples e incluyen neoplasias, enfermedades pulmonares y del SNC, hipotiroidismo y fármacos.

## 3.2. Trastornos suprarrenales

Las glándulas suprarrenales son responsables de la síntesis de varias hormonas. En la zona cortical se sintetizan las siguientes hormonas: los mineralcorticoides cuya producción se relaciona con la zona glomerular, los glucocorticoides cuya secreción se atribuye a la zona fasciculada y la de andrógenos con la zona reticular. Si bien está claro que en la zona glomerular se produce únicamente la síntesis de aldosterona, por carecer de 17- $\alpha$ -hidroxilasa que la incapacita para segregar cortisol y andrógenos, no está tan clara la diferenciación funcional en cuanto a las dos capas restantes: fasciculada y reticular, ya que aunque segregan particularmente glucocorticoides y andrógenos respectivamente ambas son capaces de segregar cortisol y andrógenos.

### 3.2.1. Patología suprarrenal que cursa con hiperfunción

Se entiende por hiperfunción en la corteza suprarrenal el conjunto de alteraciones funcionales de la glándula como consecuencia de las cuales se produce un exceso de secreción de corticoides, global o parcial, en

relación con las necesidades del organismo. Según sea el tipo o predominio de los corticoides segregados en exceso, la hiperfunción de la corteza suprarrenal puede clasificarse como sigue<sup>(8)</sup>:

### 3.2.1.1. Hiperfunción de mineralcorticoides

Se entiende por hiperfunción mineralcorticoide la alteración consistente en la hipersecreción de aldosterona u otro mineralcorticoide, en relación con las necesidades del organismo.

#### 3.2.1.1.1. Hiperaldosteronismo primario

Entendemos como hiperaldosteronismo primario o aldosteronismo primario el proceso que se caracteriza por una excesiva secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, debida a una alteración primaria de la glándula; cursa con cifras bajas de renina a diferencia del aldosteronismo secundario. Su expresión clínica principal es la hipertensión volumen-dependiente. Un 1% de los hipertensos tienen esta alteración. Su etiología es diversa así como sus manifestaciones:

##### *Adenoma solitario:*

Es la forma más frecuente de presentación del hiperaldosteronismo primario (60-70%), conocida con el nombre de síndrome de Conn.

##### *Hiperplasia micro o macronodular bilateral:*

Se manifiesta con la aparición de micro o macronódulos; su expresión clínica, con un incremento de aldosterona, es menos acusada que en el caso anterior; se presenta en un 15-30% de los casos y se ha denominado también hiperaldosteronismo idiopático.

##### *Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides:*

Es una forma de aparición infrecuente que cursa con incremento de ACTH que hace que exista aumento de aldosterona sin incrementar los niveles de cortisol.

Pueden existir también casos de hiperaldosteronismo por causas neoplásicas o hereditarias. Es necesario hacer un buen diagnóstico de la enfermedad diferenciándola de enfermedades de otra etiología que producen hipertensión. Conviene hacer controles de aldosterona en orina y plasma. La tomografía axial computerizada y la resonancia magnética,

que tienen alto poder de resolución, son de primera importancia en el diagnóstico por imagen de las secreciones autónomas de aldosterona<sup>(4)</sup>.

#### 3.2.1.1.2. Hiperaldosteronismo secundario

En este caso el aumento de producción de aldosterona no se debe a una afectación primitiva de las suprarrenales sino que se atribuye a una estimulación excesiva suprarrenal por la angiotensina II. En los pacientes afectados de esta disfunción se detectó un incremento de la actividad de la renina plasmática así como de la angiotensina II y de la aldosterona; pueden aparecer edemas, hipertensión arterial renina dependiente o pueden estar ausentes ambas, como en el caso del síndrome de Bartter en el que existe eliminación de prostaglandinas.

#### 3.2.1.1.3. Hiperfuncionamiento mineralcorticoide no aldosterónico

Aunque en la mayoría de los casos de hiperfuncionamiento mineralcorticoide existe un incremento de secreción de aldosterona dando lugar a hiperaldosteronismo, en algunas ocasiones ocurre que cursa dicha hiperfunción mineralcorticoide sin incremento de las cifras de aldosterona. Puede aparecer hipertensión arterial volumen-dependiente con cifras de renina baja.

Existen varios tipos diferenciados, citamos dos:

- Déficit de 17-a-hidroxilasa. Su déficit origina en el organismo falta de secreción de cortisol, con lo cual existe insuficiencia suprarrenal y, como consecuencia, existe una hipersecreción reactiva de ACTH. No se segrega aldosterona, pero sí está aumentada la secreción de desoxicorticosterona (DOCA), en ocasiones en 50 veces su valor normal; aparecen como síntomas hipertensión, alcalosis hipopotasémica y supresión de la actividad de la renina plasmática.
- Déficit de 11-b-hidroxilasa: cursa con aumento de la secreción de DOCA y las mismas consecuencias que en el caso anterior.

### 3.2.1.2. Hiperfunción glucocorticoidea o síndrome de Cushing

Se define como síndrome de Cushing al cuadro clínico producido por una excesiva producción de cortisol por la corteza suprarrenal. Aunque en ge-

neral es el cortisol la hormona cuya secreción está aumentada, en algunas ocasiones, las menos, se acompaña también de aumentos de secreción de mineralcorticoides y andrógenos.

El síndrome de Cushing endógeno comprende varias patologías diferentes:

- La enfermedad de Cushing: o Cushing hipofisario, ya descrito, secundaria a la hipersecreción de ACTH hipofisario.
- Cushing suprarrenal: debido a una hiperplasia o displasia suprarrenal o bien a procesos neoplásicos suprarrenales (adenomas o carcinomas).
- Cushing secundario a la producción ectópica de ACTH por tumores no endocrinos: surge como consecuencia de enfermedades malignas extrahipofisarias con niveles plasmáticos de ACTH muy elevados.
- Formas iatrogénicas: debidas a la administración excesiva de corticoides o ACTH y, en ocasiones, producidas por alcoholismo si bien en este caso, aunque se encuentra incrementado el cortisol, existe otro factor que es el descenso del metabolismo hepático del mismo por la afectación de dicho órgano.

En los pacientes afectados del síndrome de Cushing se presentan una serie de síntomas debidos al aumento de secreción del cortisol como son: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (tolerancia alterada a la glucosa, incidencia mayor de diabetes mellitus, etc.); alteraciones del metabolismo proteico que dan lugar a atrofia muscular, adinamia, osteoporosis, etc.; alteraciones del metabolismo graso apareciendo obesidad faciotruncular; alteraciones hematopoyéticas (poliglobulia y descenso de la actividad bactericida en los leucocitos); alteraciones en el mesénquima con aparición de púrpura, equimosis y estrías rojo vinosas; alteraciones nerviosas (síndrome depresivo, estados confusionales, variación de la conducta, etc.) y circulatorias con hipertensión arterial importante en la mayoría de los casos<sup>(9)</sup>.

Para llegar a un buen diagnóstico es útil realizar estudios de cortisolemia que permiten comprobar la posible pérdida del ritmo nocturno. También pueden realizarse determinaciones en orina al objeto de comprobar si existe un aumento de eliminación de los 17 hidroxí-corticosteroides (17-OHCS) así como pruebas de supresión con dexametasona que permiten realizar diagnósticos diferenciales. La ecografía, gammagrafía y TAC son estudios complementarios muy útiles.

### 3.2.1.3. Hiperfunción androgénica

Se conoce con el nombre de hiperfunción corticoadrenal androgénica la situación clínica producida por un exceso de secreción de andrógenos en la corteza suprarrenal. Dicha disfunción puede clasificarse en base a los déficits enzimáticos que dan lugar a dicha hiperfunción siendo éstos en general de naturaleza congénita. Dichos déficits pueden ser tanto de 21-a-hidroxilasa, como de 11-a-hidroxilasa, así como de 3-a-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y pueden manifestarse desde la primera infancia.

Existen también formas adquiridas debidas a procesos en los que aparecen hiperplasias de la glándula en la zona secretora o bien procesos tumorales. Los tumores virilizantes pueden ser benignos o malignos con tendencia de localización ovárica y producen una sintomatología de masculinización en la mujer apareciendo cambios en la musculatura, calvicie, etc. En el caso de presentarse en la edad prepuberal producen aumento de crecimiento inicial, cierre precoz de las epífisis y disminución de talla.

Algunos autores<sup>(10)</sup> estudian los trastornos congénitos de la esteroidogénesis con el nombre de hiperplasia suprarrenal congénita. Dicha anomalía sucede en el caso de que durante el desarrollo de las glándulas suprarrenales se produzca un defecto en la síntesis del cortisol. Por tanto y, a través del mecanismo feedback, se produce un aumento de CRF en el hipotálamo y en consecuencia mayor secreción de ACTH que provoca una hiperplasia suprarrenal en un intento de corregir el trastorno. Al estar bloqueada la síntesis del cortisol existe una desviación con síntesis aumentadas de otras sustancias por ejemplo andrógenos.

Los trastornos enzimáticos más frecuentes en la alteración mencionada son de 21-a-hidroxilasa, 11-b-hidroxilasa y 17-a-hidroxilasa, que hemos estudiado según la clasificación de FR. Estos trastornos fueron conocidos durante años con el nombre de síndromes adrenogenitales ya que además de los trastornos en glándulas suprarrenales producen trastornos en las gónadas.

### 3.2.1.4. Hiperfunción de la médula suprarrenal

La patología que cursa con hiperfunción de la médula suprarrenal y que tiene manifestaciones clínicas es de naturaleza tumoral, conociéndose al tumor medular adrenal con el nombre de feocromocitoma. Es una for-

ma tumoral poco frecuente, en general de localización en médula suprarrenal y excepcionalmente fuera de ella, allí donde exista tejido cromafín, ya que es un tumor derivado de las células de dicho tejido. Se caracteriza por la producción excesiva e inmediata liberación al torrente circulatorio de catecolaminas, dando lugar en el organismo a los efectos de éstas al ligarse a los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ . Si el tumor es adrenal la secreción es de adrenalina y noradrenalina; si esta localización es extraadrenal la secreción es solamente de noradrenalina, por carecer el tejido correspondiente del sistema enzimático necesario para convertir la noradrenalina en adrenalina.

La consecuencia de la elevación de catecolaminas en sangre es el signo clínico por excelencia de esta patología: la hipertensión. Dicha hipertensión puede presentarse en crisis aisladas, mantenida con crisis paroxísticas, efectos estos ligados a la unión de la noradrenalina con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1. Los efectos metabólicos que pueden aparecer se relacionan con la acción de la adrenalina sobre los receptores  $\alpha$ . La aparición de crisis hipertensivas está relacionada con factores mecánicos, digestivos, emocionales o medicamentosos: por administración de fármacos como etionamida, corticopramida, metildopa, guanetidina, reserpina; pruebas de estimulación con fármacos como histamina, tiramina, glucagón, etc.

El cuadro clínico que se presenta puede no identificarse a primera vista con la verdadera etiología, en cuyo caso la causa puede pasar inadvertida. Los síntomas que aparecen con más frecuencia son hipertensión generalmente con crisis (90%), cefalea (80%), sudoración profusa (71%), palpitaciones (64%). Pueden aparecer otros síntomas como trastornos visuales, dolor torácico o abdominal, miocardiopatía, alteraciones metabólicas con incremento del metabolismo basal, hemáticas con aparición de aumento de hematocrito por reducción del volumen plasmático y, ocasionalmente, con policitemia secundaria a la producción de eritropoyetina por el tumor.

Actualmente el diagnóstico se hace por detección bioquímica de catecolaminas y sus metabolitos (ácido vanilmandélico, metanefrinas) en sangre y orina<sup>(4)</sup>.

### 3.2.2. Patología suprarrenal que cursa con hipofunción

La hipofunción de la corteza suprarrenal en un sentido amplio consiste en un déficit de funcionamiento global o parcial de la corteza suprarrenal que la incapacita para secretar hormonas corticosuprarrenales ya sea en situación basal o de stress. La hipofunción puede ser:

- Global: de carácter primario (enfermedad de Addison) generalmente de naturaleza tuberculosa o autoinmune o de carácter secundario dando lugar a la insuficiencia corticosuprarrenal aguda.
- Parcial: originando los hipocorticismos selectivos.

#### 3.2.2.1. Hipofunción corticosuprarrenal primaria crónica o enfermedad de Addison

Es éste un proceso lesional de ambas glándulas que origina un cuadro dependiente del déficit de secreción de hormonas corticoadrenales; si se presenta en el varón es en general de etiología tuberculosa, mientras que en la mujer predominan ligeramente los casos autoinmunes. La forma tuberculosa produce una destrucción total de las glándulas suprarrenales mientras que en la forma autoinmune existe una destrucción cortical no afectándose la parte medular.

En el desarrollo de la enfermedad pueden aparecer:

- a) alteraciones generales (debilidad, fatiga, anorexia, astenia);
- b) alteraciones en la piel y mucosas (pigmentación parda de piel y mucosas atribuida a la existencia de un incremento de secreción de MSH además del de ACTH mencionado secundario a la disminución de niveles de cortisol circulante);
- c) alteraciones circulatorias (hipotensión, disminución de volumen plasmático, del tamaño del corazón, del gasto cardíaco);
- d) alteraciones digestivas (hiperclorhidria, esteatorrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea);
- e) alteraciones renales, con aumento de flujo prerrenal atribuido al déficit de aldosterona;
- f) alteraciones en la sangre (anemia, leucopenia, hipoglucemia, etc.);
- g) alteraciones del sistema endocrino, por la mencionada secreción de ACTH y MSH;
- h) alteraciones psíquicas, como disminución de la me-

moría y de la capacidad de concentración<sup>(1)</sup>.

La enfermedad de Addison está fundamentalmente vinculada a la falta de cortisol; menor importancia tiene la falta de mineralcorticoides y muy marginal es la significación del déficit de andrógenos.

El diagnóstico se hace tras la comprobación en el laboratorio de cifras bajas de cortisol libre y altas de ACTH, así como alteraciones de la eliminación urinaria de cortisol libre y 17-OHCS, si bien esto último ya no se utiliza. Pueden emplearse pruebas de estimulación con administración de 0,25 mg de tetracosáctido (b 1-24 corticotrofina) IV en casos de baja sospecha o bien en 1 mg de tetracosáctido depot en casos estándar; ocasionalmente es preciso recurrir a las pruebas de estimulación prolongada. Los anticuerpos antipararrenales, especialmente para la 21-hidroxilasa, son positivos en el Addison autoinmune<sup>(6)</sup>.

Es necesario hacer diagnóstico diferencial de la insuficiencia corticosuprarrenal con la de origen hipofisario o hipotalámico en la que existe déficit de secreción de CRF.

### 3.2.2. Hipofunción corticosuprarrenal aguda

También llamada crisis addisonniana. Se debe a un fallo súbito y global de la función suprarrenal; es un proceso grave que, de no instaurarse el tratamiento correcto inmediatamente, puede ser mortal. Puede producirse por un accidente vascular en glándulas suprarrenales sanas o por otros procesos que las destruyen, por ejemplo el proceso de Waterhouse-Friderichsen (sepsis meningocócica) u otras causas en el recién nacido, por terapéutica anticoagulante, etc... Puede presentarse también en casos de fallo suprarrenal primario o secundario consecutivo a una situación de estrés, tales como una infección grave, un tratamiento farmacológico o una intervención quirúrgica. La terapéutica crónica con glucocorticoides da lugar a una supresión del eje HHS. Existe susceptibilidad individual a esta supresión en lo que respecta a la dosificación de esteroides y duración de la terapéutica.

El cuadro es alarmante. Una vez instaurado aparecen diversos trastornos como son hipotensión importante, deshidratación grave, que pueden conducir a estados de shock y coma; pueden ir acompañados de encefalopatía grave en el caso del síndrome de Waterhouse-Friderichsen con aparición de petequias y púrpura. Constituye un caso de urgencia médica y aunque se tomen muestras para determinar cortisolemia, etc. de-

be instaurarse el tratamiento lo antes posible.

### 3.2.2.3. Hipofunción corticosuprarrenal secundaria

En este caso se produce un déficit de secreción de ACTH; en general, en casos de panhipopituitarismo o síndrome de Simons-Sheeham es frecuente que se instauren tras un tratamiento crónico con dosis altas de glucocorticoides. Cursa con pigmentación normal e incluso disminuida por déficit de secreción de MSH; el déficit mineralcorticoide es escaso y suele ir acompañado de déficit de otras hormonas.

### 3.2.2.4. Hipocorticismos selectivos

El fracaso suprarrenal puede ser no global sino selectivo y producirse fallo de secreción de cortisol o aldosterona, dando lugar a los casos de hipocortisolismo o hipoaldosteronismo. La hipofunción de la médula suprarrenal no tiene como consecuencia ninguna patología.

## 3.3. Endocrinopatías del sistema reproductor

### 3.3.1. Hiperfunción ovárica

La hiperfunción ovárica se refiere a la producción excesiva de andrógenos o estrógenos por el ovario, posiblemente debido a un tumor primario del ovario o a una hipoplasia ovárica gonadotropodependiente.

El hiperandrogenismo puede presentarse como seborrea, acné, infertilidad, hirsutismo, o virilización. Dentro del hiperandrogenismo ovárico funcional se incluye el denominado síndrome de ovarios poliquísticos, que supone la causa más frecuente de hiperandrogenismo de comienzo peripuberal y afecta aproximadamente al 6% de la población femenina. Las causas pueden ser tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, o bien ovarios androgénicos LH-dependientes. Puede haber un hiperandrogenismo ACTH-dependiente<sup>(4)</sup>.

La causa más frecuente de hiperestrogenismo es una conversión aumentada de andrógenos en los tejidos periféricos tales como el hígado, la piel y la grasa. La otra causa es una hipersecreción ovárica, bien por una enfermedad primaria como quistes foliculares funcionantes o tumores, o bien por una hiperestimulación secundaria debida a una HCG aumentada.

### 3.3.2. Hipofunción ovárica

La hipofunción ovárica puede ser primaria o secundaria, según sea debida a trastornos en el propio ovario o sea resultado de trastornos extragonadales. Los trastornos más comunes en la hipofunción primaria son el infantilismo sexual y la estatura corta, acompañados de una serie de manifestaciones como orejas de implantación baja, cuello corto, tórax en coraza, acortamiento del 4º y 5º metacarpiano y metatarsiano.

Otra situación de falta de producción de hormonas por el ovario es la menopausia, aunque no se trate de una patología propiamente dicha en la mayor parte de los casos. El término menopausia se refiere al momento en que cesa la menstruación, mientras que el climaterio define un periodo de tiempo más amplio que comienza con el cese de la producción de estrógenos por el ovario durante la quinta década de la vida. Si la menstruación cesa antes de los 40 años, debido a insuficiencia ovárica, se denomina menopausia prematura. En ambas situaciones pueden aparecer una serie de trastornos que incluyen sofocaciones, atrofia mucosa del tracto genitourinario, osteoporosis y estados depresivos, que varían en intensidad de unas mujeres a otras.

Otra patología endocrinológica ovárica es la insuficiencia lútea, que se define como una producción inadecuada de progesterona por el cuerpo lúteo para permitir el desarrollo del endometrio receptivo para la impresión y el mantenimiento de un embarazo inicial. Las causas específicas incluyen un nivel inadecuado de FSH al comienzo del ciclo, un nivel de LH deficiente y un déficit de los receptores de LH en las células del cuerpo lúteo. Es causa frecuente de abortos precoces<sup>(12)</sup>.

Podemos clasificar el resto de hipogonadismos ováricos en dos grandes grupos: congénitos y adquiridos. Entre los congénitos destacan los síndromes de Turner, Werner y Noonan, la distrofia miotónica de Steiner y los síndromes de resistencia a FSH y LH. Entre los adquiridos se encuentran la ooforitis intensa, la atrofia autoinmune aislada o asociada al SPA y los hipogonadismos iatrogénicos causados por ovariectomía bilateral, radioterapia y quimioterapia.

La hipofunción ovárica secundaria puede producirse por hipogonadotropismo con dos tipos de pacientes, unos con producción de estrógenos insuficientes y otros con producción normal o excesiva. El primer caso se presenta como consecuencia de un fallo en el eje hipotálamo-hipofisario, mientras que la segunda situación puede ser debida a una secreción aumentada

de estrógenos, a partir de un tumor ovárico, que suprime la secreción de LH y FSH causando anovulación e hipogonadotropismo<sup>(13)</sup>.

### 3.3.3. Trastornos del sistema reproductor masculino

Los testículos cumplen dos funciones: la producción hormonal y la espermatogénesis. Los trastornos reproductores masculinos se agrupan en hipogonadismo, infertilidad, varicocele y ginecomastia.

En el hipogonadismo, las manifestaciones clínicas del déficit de andrógenos son influidas por la edad del inicio del mismo. Si el comienzo es fetal, la manifestación es el pseudohermafroditismo; cuando la insuficiencia androgénica es prepuberal existe un retraso en la pubertad. Si el déficit empieza en la edad adulta se presenta disminución de la libido, impotencia e infertilidad, síntomas que pueden estar asociados a una serie de características externas, como disminución de la fuerza muscular y testículos pequeños y blandos<sup>(15)</sup>. La ginecomastia puede aparecer como consecuencia de un desequilibrio entre los niveles plasmáticos de testosterona y estrógenos.

El hipogonadismo puede ser primario (insuficiencia testicular primaria) que puede ser debida a varias causas y cuya manifestación, el déficit de andrógenos, ocasiona azoospermia e infertilidad. La insuficiencia testicular secundaria (hipogonadismo hipogonadotrópico) se caracteriza por niveles séricos bajos de testosterona acompañada de concentraciones séricas muy bajas de LH y FSH.

Otro tipo de patología se presenta como consecuencia de la resistencia del órgano diana que puede aparecer como resultado de un defecto de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa para convertir la testosterona en dihidrotestosterona, o puede deberse a la ausencia de receptores de testosterona. La manifestación clínica más frecuente es el pseudohermafroditismo con frecuente aparición de ginecomastia.

La infertilidad se define como la falta de concepción tras un año de coitos no protegidos. Se puede estimar que un 6% de los varones presentan este trastorno. En los varones con infertilidad hay que realizar una evaluación de la muestra de semen en cuanto a recuento, motilidad y morfología espermática y si aparecen anomalías realizar una valoración hormonal de FSH, LH y testosterona séricas. Diversos fármacos como la sulfasalacina o los corticoides a do-

sis suprafisiológicas pueden afectar a la espermatogénesis; los andrógenos y estrógenos inhiben la formación de los espermatozoides, de modo que la testosterona a dosis altas se ha utilizado como anticonceptivo; las radiaciones penetrantes y los fármacos anticancerosos, especialmente los agentes alquilantes, inhiben intensamente el ciclo espermatogénico.

Un varicocele es una tortuosidad y dilatación anormales de las venas del plexo pampiniforme dentro del cordón espermático. Su papel en la etiología de la infertilidad es controvertido, si bien es una de las causas más frecuentes de infertilidad masculina.

La ginecomastia o aumento de tamaño de las mamas masculinas es un trastorno común que puede presentar diferentes etiologías; el 70% de los varones puberales desarrollan ginecomastia que desaparece en más del 90% de los casos y tiene su origen en un desequilibrio hormonal<sup>(16)</sup>. Puede aparecer en la edad adulta por diferentes motivos, pero en todos los casos aparece una relación estrógenos/testosterona elevada, bien por estar aumentados los estrógenos o disminuida la testosterona.

### 3.4. Endocrinopatías relacionadas con las glándulas paratiroides

La regulación del metabolismo del calcio y los fosfatos es muy compleja. La concentración de ambos se mantiene constante en la sangre a pesar de que su administración varíe considerablemente. Los factores que regulan los iones divalentes son<sup>(17)</sup>:

- Hormona paratiroidea (PTH), que es un polipéptido de 84 aminoácidos producida y liberada por las glándulas paratiroides bajo la regulación del nivel sanguíneo de calcio ionizado que las perfunde.
- Vitamina D que en la actualidad agrupa varios metabolitos diferentes del colecalciferol, con receptores específicos para cada uno de ellos y actividad biológica en diferentes órganos diana, (función).
- Calcitonina, polipéptido de 32 aminoácidos formado en las células C parafoliculares del tiroides y cuya función es la inhibición de la resorción ósea, ocasionando una disminución del calcio y fósforo séricos.

#### 3.4.1. Hiperparatiroidismo

La hipercalcemia es un trastorno de diversas etiologías, siendo una de las causas más frecuentes el

hiperparatiroidismo. El adenoma paratiroideo (80-85% de los pacientes) y la hiperplasia (15-20% de los casos) son causas de hiperparatiroidismo primario que pueden aparecer como entidades esporádicas o como trastornos familiares. La incidencia del hiperparatiroidismo en la población general es del 0,05 al 0,10%, constituyendo la enfermedad endocrina más frecuente después de la diabetes; sus características clínicas incluyen hipercalcemia presente en la mayoría de los pacientes aunque puede presentarse una fase transitoria de normocalcemia; se presenta en un 50-60% de los casos hipofosfatemia asociada a un umbral renal más bajo para la reabsorción del fósforo. Dicha hipercalcemia puede provocar litiasis renal, siendo ésta la forma de hiperparatiroidismo más frecuente en nuestro medio (38% casos). Hay que destacar que el 50% de los casos de hiperparatiroidismo son asintomáticos descubriendo su hipercalcemia de una manera fortuita<sup>(18)</sup>.

La insuficiencia renal crónica supone la causa fundamental de hiperparatiroidismo secundario. Esta patología es favorecida por la presencia de hipocalcemia, déficit de vitamina D, hiperfosfatemia y resistencia a la acción de la PTH.

#### 3.4.2. Hipoparatiroidismo

Los síntomas de hipercalcemia aparecen en función del nivel sérico de calcio. La ausencia o déficit de parathormona puede ser responsable de los síntomas de hipocalcemia en el hipoparatiroidismo. Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia pueden incluir tetania con calambres musculares e irritabilidad neuromuscular; en casos crónicos puede ser responsable del desarrollo de cataratas oculares, de trastornos cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca congestiva y de calcificación de tejidos blandos.

Las causas más frecuentes de hipoparatiroidismo son por una parte el hipoparatiroidismo autoinmune y por otra la extirpación quirúrgica del tejido glandular, si bien la perfección de las técnicas quirúrgicas ha permitido disminuir su prevalencia. El hipoparatiroidismo idiopático es relativamente raro; puede estar asociado a otras endocrinopatías o ser un defecto aislado de la glándula paratiroides pero en ambos casos existen niveles bajos o ausentes de PTH y respuestas fisiológicas normales cuando se administra PTH exógena. La administración de asparaginasa o citosina-arabinósido puede causar destrucción de la glándula paratiroidea<sup>(4)</sup>.

Con el término pseudohipoparatiroidismo se agrupan una serie de trastornos en los que con niveles elevados de PTH aparecen rasgos bioquímicos semejantes a los que se presentan en el hipoparatiroidismo y se producen por una resistencia del órgano diana<sup>(19)</sup>.

### 3.5. Patologías tiroideas

Los trastornos tiroideos comprenden una serie de síndromes que incluyen los efectos de una hipofunción de la glándula o bien una hiperfunción de la misma. Los diferentes tipos de tiroiditis incluyen un conjunto de trastornos inflamatorios de etiología diversa que tienen en común la destrucción del folículo tiroideo.

#### 3.5.1. Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es la situación que resulta de una cantidad excesiva de hormonas tiroideas en el organismo. El término tirotoxicosis para algunos autores expresa también hipertiroidismo, aunque otros prefieren utilizarlo solamente cuando el exceso de hormonas tiroideas es debido a una ingestión excesiva de estos principios activos.

Las causas más frecuentes del hipertiroidismo son el bocio exoftálmico (enfermedad de Graves-Base-dow) y el bocio multinodular tóxico (enfermedad de Plummer); este último principalmente en los ancianos. Entre ambas patologías suponen más del 90% de los casos de hipertiroidismo. También son origen de hipertiroidismo los adenomas autónomos hiperfuncionantes y el adenoma hipofisario hipersecretor de TSH. Además, puede existir un trastorno a nivel del mecanismo regulador, haciéndose la hipófisis resistente al efecto supresor de la hormona tiroidea, siguiendo por tanto produciéndose TSH que a la vez estimula la producción y liberación de más hormona tiroidea. Otras causas que están involucradas son una serie de tiroiditis que al originar destrucción tiroidea ocasionan un escape de la hormona. Puede existir una tirotoxicosis medicamentosa por ingesta excesiva de hormona, o bien inducida por yodo<sup>(22,23,24)</sup>.

Los signos externos del hipertiroidismo van asociados a piel caliente y húmeda, palmas de las manos sudorosas, con retracción del párpado superior y exoftalmia y adelgazamiento, que da un aspecto típico al paciente hipertiroides<sup>(20,21)</sup>. En cuanto a otros síntomas, puede aparecer nerviosismo, taquicardia, múscu-

los atróficos y débiles, aumento del apetito a pesar del cual se produce adelgazamiento y motilidad intestinal aumentada. La glándula suele estar aumentada de tamaño<sup>(20,23)</sup>. La enfermedad de Graves-Base-dow que supone un 80% de los casos de hipertiroidismo es un trastorno autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a distintos autoantígenos tiroideos, fundamentalmente frente al receptor de TSH<sup>(20)</sup>.

#### 3.5.2. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la falta de los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos del organismo. Las causas de su aparición pueden ser muy variadas, desde una hipoplasia o aplasia de la glándula hasta un déficit congénito, pasando por una serie de tipos de tiroiditis; también puede ser debida a un déficit grave de yodo o a una ablación de la glándula, bien quirúrgica, por I<sup>131</sup> o por radiación en neoplasias cervicales. El hipotiroidismo puede estar inducido por medicamentos tales como yodo inorgánico, anti-tiroideos, litio y amiodarona. Finalmente puede existir un hipotiroidismo de origen hipófisis-hipotalámico<sup>(20,21)</sup>.

El hipotiroidismo es una patología bastante frecuente, así el de origen congénito supone la existencia de un hipotiroideo de cada 1.760 recién nacidos, mientras que en adultos mayores de 65 años la frecuencia es del 2-4%. Existen una serie de síntomas que varían con la edad de los pacientes afectados y con la intensidad de la deficiencia. El crecimiento y desarrollo en los niños se encuentra retrasado y la secreción de hormona de crecimiento es deficitaria ya que para su secreción es necesaria la presencia de hormona tiroidea. El cretinismo es la insuficiencia tiroidea del niño y se presenta con retraso del crecimiento óseo y general, retraso del desarrollo mental, pudiendo llegar a la idiocia completa, piel gruesa y mixedematosa, falta de desarrollo de caracteres sexuales y anorexia y estreñimiento.

Los signos externos de la patología hipotiroidea incluyen piel seca y fría, con cara hinchada y facciones toscas, de aspecto cetrino y con tendencia a descamación. El cabello sin brillo y el vello corporal escaso. En cuanto a otros síntomas, puede existir bradicardia, estreñimiento, hiponatremia, artralgias y derrames musculares, anemia normocítica e hipotermia. El resultado final de un hipotiroidismo no tratado de larga evolución es el coma mixedematoso con presencia de hipoter-

mia, bradicardia, hipoventilación alveolar, facies mixodematosas y obnubilación grave o coma<sup>(21)</sup>.

### 3.6. Trastornos del páncreas endocrino

Es ampliamente conocido que el páncreas además de sus funciones digestivas, es el responsable de la secreción de las hormonas insulina y glucagón cuyas funciones están íntimamente relacionadas con la regulación del metabolismo de lípidos, proteínas y fundamentalmente hidratos de carbono. En ambos casos se trata de proteínas de pequeño tamaño.

El efecto fundamental de la insulina es el aumento del metabolismo de la glucosa, disminuyendo la glucemia y aumentando los depósitos tisulares de glucógeno. Por el contrario el efecto más notable del glucagón es su capacidad de provocar glucogenólisis en el hígado con un aumento de la glucemia; además aumenta la gluconeogénesis. Existen una serie de patologías relacionadas con el metabolismo, muchas de ellas producidas por déficit de las enzimas que intervinen en alguna de las fases del mismo, y que en muchas ocasiones son de origen genético. De todos los trastornos metabólicos nos vamos a centrar, por su interés y elevada incidencia, en la diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones, y en la hipoglucemia.

#### 3.6.1. *Diabetes mellitus*

La diabetes mellitus no es una afección única, sino un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas cuyo nexo común es la hipoglucemia y, a menudo aunque no siempre, la existencia de complicaciones. Con todas estas reservas, la diabetes podría definirse como un trastorno crónico de base genética caracterizado por dos tipos de manifestaciones:

- a) un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina,
- b) un síndrome vascular que puede ser macro o microangiopático y que afecta a todos los órganos pero en especial a corazón, circulación cerebral, riñones y retina<sup>(23)</sup>. La clasificación general de la diabetes en la práctica clínica incluye dos grandes categorías: Tipo I y Tipo II.

#### I. *Diabetes juvenil o diabetes mellitus*

##### *insulinodependiente (DMID), o diabetes tipo I*

Se caracteriza por afectar a pacientes habitualmente antes de los 30 años, aunque puede aparecer a cualquier edad, tener un inicio relativamente brusco, tender a la cetosis y ser rápidamente subsidiaria de insulina. La patogenia de este tipo de diabetes incluye una predisposición genética conferida por genes diabetógenos situados en el brazo corto del cromosoma 6, cerca de la región donde se sitúa el gen HLA (antígeno leucocitario humano). Este componente hereditario es una de las condiciones para que se desencadene una diabetes tipo I, para lo que es necesaria la actuación de un factor externo sobre el paciente predispuesto genéticamente. Este factor puede ser una infección vírica o una toxina química, que actúe en el momento oportuno produciendo una enfermedad autoinmune que produce una destrucción de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos<sup>(20)</sup>.

#### II. *Diabetes del adulto o diabetes mellitus no*

##### *insulinodependiente (DMNID) o diabetes tipo II*

Incide (90% de los casos) en pacientes habitualmente mayores de 40 años y frecuentemente obesos. Su presentación es a menudo solapada y puede controlarse con dieta sola durante largo tiempo, no requiriendo en general insulina. En la mayor parte de los casos de diabetes tipo II subyacen factores genéticos. Se cree que se hereda la susceptibilidad a la enfermedad, siendo necesaria la presencia de factores ambientales que pueden desempeñar un papel importante en la aparición de la enfermedad, tales como obesidad, dieta, actividad física, estrés. Mientras que los pacientes con DMID son absolutamente deficitarios de insulina, los individuos con DMNID no lo son necesariamente, y en general su hiperglucemia es la consecuencia de cantidades insuficientes de insulina.

La demostración de que el individuo diabético normaliza su trastorno mediante la inyección de insulina exógena parecía permitir asegurar que el problema básico en este síndrome era la insulinopenia, suponiéndose que ésta era absoluta en la diabetes juvenil y relativa en la del adulto. Sin embargo, una amplia serie de estudios ha permitido hallazgos que hacen pensar que tener diabetes no es ni mucho menos equivalente a no tener insulina; así la hiperglucemia podría ser debida a una de las alteraciones siguientes<sup>(25)</sup>:

- a) Incapacidad de la proinsulina para romperse.
- b) Déficit absoluto o relativo en la secreción de insulina.
- c) Elevación de las hormonas conraínsulares.
- d) Anticuerpos antiinsulina.
- e) Defecto en los receptores.
- f) Anticuerpos antirreceptores.
- g) Defecto en los mecanismos celulares del postreceptor.

### 3.6.2. *Complicaciones de la diabetes mellitus*

Hasta la utilización terapéutica de la insulina la principal causa de la mortalidad de la diabetes la constituía el coma diabético (40%), la segunda causa eran las infecciones y afecciones cardiovasculares (20% cada una de ellas). Los avances terapéuticos actuales han hecho posible mediante la utilización de la insulina, los antibióticos y la fluidoterapia adecuada la modificación progresiva de estos porcentajes de modo que actualmente las enfermedades cardiovasculares y renales son responsables de aproximadamente el 70% de la mortalidad de los diabéticos, mientras que las infecciones lo son del 4% y el coma diabético se presenta en un porcentaje de pacientes inferior al 1%. Las cifras totales obtenidas demuestran que es posible prevenir y tratar las complicaciones agudas de la diabetes que son consecuencia de una alteración metabólica inmediata, son éstas: cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, lactoacidosis diabética y coma hipoglucémico.

Como consecuencia de ello la esperanza de vida de los pacientes diabéticos ha aumentado considerable y progresivamente, asimismo ha ido aumentando el porcentaje de complicaciones crónicas frente a las que las posibilidades terapéuticas son más limitadas. Al estudiar las complicaciones crónicas de la diabetes se considera que pueden clasificarse en tres tipos (microangiopáticas, macroangiopáticas y neuropáticas) y pueden afectar a cualquier órgano.

#### *Cetoacidosis diabética*

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda más frecuente en la diabetes, se desarrolla en varias fases y se caracteriza por una producción aumentada de cuerpos cetónicos con elevadas concentraciones en plasma de ácidos acetoacético y betahidroxibutírico. La causa de dicha complicación

es una insulinopenia grave que tiene como consecuencia importantes alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y graso. En relación con el metabolismo hidrocarbonado, el déficit de insulina es responsable del aumento de la neoglucogénesis y glucogenólisis hepática junto con la disminución de la captación celular de glucosa produciéndose como primera consecuencia una hiperglucemia. A nivel del metabolismo graso se produce, en ausencia de insulina, un incremento en la lipólisis con liberación de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza en la neoglucogénesis colaborando su incremento al de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos por betaoxidación en mitocondrias son convertidos a acetil-CoA en una cantidad que excede, con mucho, la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs pasando el exceso a formar cuerpos cetónicos, que se acumulan rápidamente en el plasma alcanzando con facilidad concentraciones hasta de 8 a 15 mmoles/l llegando a poder crear un estado de cetosis.

En esta situación cualquier circunstancia que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas puede agravar la enfermedad pudiendo aparecer deshidratación, reducción del volumen plasmático, caída de la tensión arterial e incluso shock si no se detiene el proceso<sup>(21)</sup>. En el paciente afecto de cetosis diabética aparecen casi siempre complicaciones respiratorias que pueden ser graves. Con frecuencia puede llegar a presentarse el estado de coma.

El tratamiento debe ir encaminado en primer lugar a corregir las anomalías del metabolismo graso e hidrocarbonado, las alteraciones del equilibrio ácido-base así como el estado de deshidratación mediante la administración de insulina, líquidos y electrolitos. La administración correcta de insulina en las situaciones descritas es importante. Las pautas y dosis a utilizar han sufrido modificaciones importantes en los últimos tiempos. En la actualidad puede administrarse, y es frecuente que así se haga, insulina regular 10 U.I. en forma de bolo IV seguida de perfusión continua a dosis bajas 6 a 10 U.I./hora diluida en una solución salina al 0,9% en una proporción aproximada de 1 U.I./ml. Dicha administración se mantiene hasta que las cifras de glucosa en sangre desciendan hasta cifras de 250 mg/100 ml. En el momento en que se obtenga el esperado descenso de la glucemia a las cifras mencionadas puede pasarse a la administración de insulina subcutánea en principio cada 6 horas, ajustando la dosis de insulina individualmente en función de los parámetros bioquímicos que se vayan

obteniendo. Hoy día la pauta de perfusión continua de insulina a dosis bajas como tratamiento inicial de la cetosis diabética ha sustituido en gran parte a la administración de ésta de forma discontinua por vía intravenosa (el tratamiento clásico) eliminando así el riesgo de hipoglucemias e hipopotasemias por la caída de glucemia a que puede dar lugar en ocasiones, así como las grandes oscilaciones de insulinemia.

Para que la insulina ejerza su acción es importante la correcta hidratación del paciente. Igualmente importante es la reposición adecuada de electrolitos, por lo que éstos deberán ser administrados correctamente, fundamentalmente el potasio. La solución inicialmente indicada es la solución salina al 0,9%; la vigilancia del nivel de potasio y aporte del mismo en las cantidades necesarias es imprescindible y en ocasiones vital.

Es preciso corregir la acidosis. Puede hacerse con bicarbonato y lactato sódicos. La evolución en los parámetros bioquímicos determinará la pauta a seguir. La administración de glucosa está en ocasiones recomendada cuando la glucemia descienda por debajo de 250 mg/100 ml recomendándose el uso de solución glucosada al 5%. Realizando un control adecuado de parámetros bioquímicos e insulinemia cada 2 horas e instaurando el correcto tratamiento a las 24-48 horas puede perfectamente superarse la complicación que inicialmente se consideró más frecuente y más grave, la CAD.

#### *Coma hiperosmolar*

También llamado coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC), se presenta en ocasiones en pacientes diabéticos como complicación metabólica. En este caso la complicación no cursa con acidosis. Los pacientes, en general de edad avanzada, sufren deshidratación acusada, hiperglucemia elevada (hasta de 600 mg/100 ml), hipernatremia, osmolaridad plasmática elevada y ausencia de acidosis. La incidencia del coma hiperosmolar (CHHNC) frente al coma cetoadicósico (CAD) es de 1/3, se presenta en pacientes de edad avanzada en general en diabéticos que o bien no están diagnosticados o no llevan un tratamiento indicado y el factor desencadenante es, con frecuencia, un proceso infeccioso. En estos pacientes el coma puede ser profundo y la deshidratación más grave pudiendo llegar a estados de shock. El tratamiento de estos pacientes debe ir encaminado a corregir la hipovolemia, la deshidratación, normalizar la glucemia

mediante la administración de insulina y corregir los déficits electrolíticos si existieran. En el caso de shock pueden utilizarse expansores del plasma.

El pronóstico de los pacientes afectados de esta complicación CHHNC es más sombrío que en el caso de CAD y guarda relación con la edad del mismo, la profundidad del coma y el grado de deshidratación. En muchas ocasiones se presentan en estos pacientes complicaciones vasculares, tromboembolismo pulmonar, infarto de miocardio, etc.; por ello y aunque los criterios de inclusión de estos enfermos en tratamientos profilácticos con heparina está en discusión, se considera recomendable cuando menos el estudio de la administración de la dosis y tipo de heparina más idónea para tratar de evitar las graves complicaciones mencionadas.

#### *Lactacidosis diabética*

Así como en pacientes afectados de CAD o CHHNC los niveles de ácido láctico están moderadamente elevados, en determinadas ocasiones la concentración de ácido láctico puede aparecer extraordinariamente elevada y presidir el cuadro clínico. Este hecho es frecuente en pacientes en los que existe mala oxigenación pudiendo ser originada por trastornos circulatorios, insuficiencia cardiaca o respiratoria y en la anemia grave. También puede presentarse en pacientes leucémicos o en casos de intoxicación con isoniazidas o etanol. En otras ocasiones se presenta sin que exista factor alguno hablándose en este caso de acidosis láctica idiopática.

La evolución de la enfermedad está en función de los niveles de ácido láctico existentes pudiendo éstos elevarse a 7 mmol/l siendo el valor normal 2 mmol/l. El cociente láctico/pirúvico puede elevarse a cifras superiores a 20. Para instaurar un tratamiento correcto de la acidosis láctica es importante en primer lugar averiguar el factor causal. Al paciente debe administrársele agua, electrolitos y bicarbonato en grandes cantidades al objeto de remontar el pH. Es preciso vigilar el estado circulatorio y respiratorio del paciente, tratar el shock y la insuficiencia cardiorrespiratoria si existe. La mortalidad es elevada y la gravedad de la enfermedad guarda relación con los niveles de ácido láctico alcanzado.

### *Coma hipoglucémico*

Se considera que existe una hipoglucemia cuando existen unas cifras de glucosa en sangre inferiores a 45 mg/100 ml. En el caso que nos ocupa nos referimos al estado de coma que aparece en relación con la diabetes y como complicación de ésta. Se presenta, en general, en pacientes tratados con insulina y antidiabéticos orales. Puede presentarse bruscamente con instauración de palidez, sudoración, hipotensión, taquicardia, ansiedad y temblor, o más lentamente con síntomas de confusión, alteraciones de la conducta y la personalidad, síntomas neurológicos focales, pérdidas de conciencia, alteraciones respiratorias, etc.

Para diagnosticar el coma hipoglucémico es preciso que existan cifras bajas de glucosa, clínica atribuible a ello y desaparición de los síntomas al corregirse la hipoglucemia. En los casos de hipoglucemia grave se administra intravenosamente un bolo de 50 ml al 50% seguido de la administración continua de solución glucosada hasta la normalización de las cifras de glucosa en sangre. Es conveniente instaurar lo antes posible la nutrición oral.

El coma hipoglucémico detectado como complicación de la diabetes y tratado correctamente reviste menor gravedad que las complicaciones anteriormente estudiadas. Se ha descrito la existencia de casos de hipoglucemia con déficit relativo de glucagón así como el empleo del mismo en el coma hipoglucémico. Al tratamiento de estas patologías y el empleo del glucagón haremos referencia en el apartado 4.6.4.

### *Complicaciones vasculares de la diabetes.*

#### *Arteriosclerosis*

Los diabéticos sufren la enfermedad ateromatosa con mayor frecuencia que la población en general y en ellos la evolución de la enfermedad es más rápida. Se presenta en estos pacientes una mayor incidencia de infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica pudiendo existir tanto lesiones en grandes vasos, incluso con ausencia de pulso, como lesiones microangiopáticas. En el caso de lesiones en grandes vasos, si todavía conservan el pulso arterial, puede emplearse la cirugía con buenos resultados. Tanto en el caso de que dicha cirugía no sea posible o no tenga éxito, como en el caso de lesiones microangiopáticas, la complicación más frecuente es la gangrena de las extremidades inferiores.

Por otra parte en diabéticos de larga evolución pueden presentarse lesiones neuropáticas sensitivas que in-

sensibilizan parte de las extremidades y coadyuvan a la aparición de lesiones en puntos de apoyo, puntos de roce, etc... (pie diabético), pudiendo convertirse en la puerta de entrada de infecciones graves. Es aconsejable evitar todo tipo de lesión y si ésta aparece utilizar cuantas medidas higiénicas estén aconsejadas, teniendo en cuenta que nunca debe considerarse inofensiva cualquier lesión por insignificante que parezca.

#### *Microangiopatía*

A diferencia de la arteriosclerosis la microangiopatía se considera una alteración característica de la diabetes; puede instaurarse a cualquier nivel, pero los órganos en que aparece en mayor frecuencia son el ojo, dando lugar a la retinopatía diabética y el riñón, desencadenando la nefropatía diabética. La incidencia de estas lesiones es muy elevada aumentando con la antigüedad de la aparición de la diabetes de modo que en los casos de evolución de más de 30 años de la enfermedad pueden presentarse retinopatía diabética en el 90% de los casos y nefropatía clínica en el 42% de ellos. A pesar de ello hoy día con el mejor cuidado del enfermo diabético pueden encontrarse pacientes de larga evolución sin ninguna de las dos complicaciones. El tratamiento es farmacológico, no siempre es eficaz y está en discusión la utilización de vasodilatadores.

#### *Complicaciones oculares*

El ojo del diabético puede resultar afecto por diversos procesos patológicos de los cuales el más importante es la retinopatía diabética. El riesgo de que un diabético juvenil pierda la visión es en la actualidad relativamente bajo, inferior a un 5%.

#### *Retinopatía diabética*

Suele aparecer a los 10 años de diagnosticada la diabetes en el caso de diabetes juvenil. Cuando la diabetes se presenta en una persona adulta puede aparecer este tipo de lesiones con un tiempo de evolución menor e incluso puede detectarse en el mismo momento del diagnóstico. En el caso de presentarse esta complicación, aparecen microaneurismas en la retina que pueden apreciarse mediante oftalmoscopia directa y mediante el estudio con fluoresceína IV, pudiéndose apreciar en este caso lesiones que habían pasado inadvertidas en la exploración con oftalmoscopio.

La retinopatía diabética tiene un curso progresivo pudiendo presentarse en sus formas de retinopatía simple y retinopatía proliferativa. La retinopatía simple (no proliferativa) consiste en la aparición de microaneurismas intrarretinianos y pequeños exudados amarillentos. La reducción de la agudeza visual ante la aparición de estos trastornos es moderada e incluso nula, excepto cuando existe afectación a nivel de la mácula. Esta alteración puede no progresar, pero desgraciadamente en el 10% de los casos evoluciona hacia la retinopatía proliferativa que consiste en la neoformación de vasos en la retina responsables de hemorragias en el cuerpo vítreo. El estímulo inicial para la aparición de neovasos es probablemente la anoxia hística y como consecuencia el éxtasis venoso. Las hemorragias del vítreo son responsables de la pérdida de visión y aunque pueden reabsorberse también pueden dar lugar a fibrosis, desprendimiento de retina y glaucoma secundario con pérdida de visión.

El tratamiento de la retinopatía se basa fundamentalmente en la fotocoagulación y en casos seleccionados la vitrectomía. Se han ensayado tratamientos médicos no siempre con éxito administrándose fármacos como vitamina C, el dobesilato de calcio, fármacos que reducen la permeabilidad capilar, o bien otros (medroxiprogesterona, esteroides anabolizantes, testosterona, fenotiazinas, etc.) que actuarían teóricamente a otros niveles metabólicos. Algunos ensayos clínicos parecen demostrar buenos resultados con la utilización de antiagregantes plaquetarios, como el dipiridamol y triflusal en el tratamiento de lesiones iniciales de retinopatía o en la profilaxis de ésta. Será preciso realizar estudios a más largo plazo para probar su eficacia<sup>(10)</sup>. La vitrectomía consiste en la extracción del cuerpo vítreo y su sustitución por una solución salina. Esta técnica está especialmente indicada en los pacientes con hemorragia en el vítreo no absorbida y la retina relativamente conservada.

### *Catarata*

La aparición de catarata u opacidad del cristalino es frecuente en pacientes diabéticos y la incidencia de dicha patología en estos pacientes es de 4 a 6 veces más frecuente que en el resto de la población. La extracción del cristalino tiene como consecuencia la consecución de una mejoría de la agudeza visual en pacientes que no tengan una retinopatía grave. Se desconoce por otra parte si existe relación entre la extracción del cristalino y el curso de una eventual retinopatía diabética.

### *Glaucoma*

La incidencia de glaucoma crónico simple es igualmente más elevada en los diabéticos. La evolución y tratamiento en dichos pacientes es igual que en el resto de la población. Puede presentarse también en pacientes diabéticos una mayor incidencia de glaucoma secundario que es la consecuencia de la proliferación capilar sobre la superficie del iris. Estos neovasos frágiles producen aumento de contenido proteico del humor acuoso y sangran en la cámara anterior del ojo. El glaucoma secundario da lugar a intensos dolores frente a los que el tratamiento farmacológico no tiene en general éxito.

### *Complicaciones renales y urinarias*

La primera manifestación de la nefropatía diabética es la proteinuria. Se diagnostica ésta cuando las cifras de proteínas son superiores a 500 mg/24 horas; esto en pacientes que no tienen otras causas de pérdida de proteínas como puede ser por ejemplo una infección urinaria. En la mayoría de los casos la proteinuria está precedida por una fase de microalbuminuria, circunstancia que constituye un excelente factor pronóstico de la aparición de la enfermedad. Dicha complicación aparece tardíamente, siendo rara antes de los 10 años.

La evolución, en la mayoría de los casos es hacia insuficiencia renal. En estos pacientes debe controlarse correctamente la hipertensión y las infecciones urinarias realizando cultivos periódicos de control aún en la ausencia de síntomas. Los nefrópatas diabéticos constituyen cerca del 20% de la población en tratamiento con diálisis con insuficiencia renal terminal.

### *Complicaciones cutáneas*

No existen lesiones cutáneas específicas de la diabetes, si bien esta enfermedad actúa en la piel, facilitando las infecciones originando lesiones vasculares microangiopáticas o permitiendo la expresión cutánea de otras metabolopatías asociadas a la diabetes. Son frecuentes la fragilidad capilar casi siempre asociada a la retinopatía, las úlceras isquémicas preferentemente de aparición en extremidades inferiores consecuencia siempre de afectación arte-

rial y que responden bien a la simpatectomía. Dichas úlceras deben diferenciarse de las neuropáticas situadas en los puntos de apoyo del pie y profundas e indoloras.

Puede aparecer la denominada dermatopatía diabética consistente en la aparición de manchas pigmentadas de aparición en la cara anterior de las piernas. Se presenta también con relativa frecuencia la llamada necrobiosis lipoidea consistente en la aparición de placas escleróticas amarillentas con borde eritematoso en la región pretibial. Otra complicación cutánea es la llamada bullosis diabeticorum, complicación frecuente en enfermos diabéticos aunque en menor porcentaje que los anteriores, que cursa con la aparición de flictenas serohemorrágicas semejantes a las quemaduras de segundo grado y que aparecen en extremidades inferiores. Dichas lesiones cursan sin dejar secuelas con procedimientos de drenaje y la aplicación local de antisépticos. En casos de diabéticos con trastornos lipídicos importantes y en niveles de lípidos altos, fundamentalmente triglicéridos, pueden aparecer xantomatosis.

#### *Neuropatía diabética*

Las alteraciones neuropáticas en el diabético son frecuentes. La patogénesis de ese tipo de lesiones sigue sin aclararse aunque parece que se debe a la hiperglucemia per se. El mecanismo por el cual se produce es desconocido. Desde un punto de vista didáctico parece procedente siquiera enumerar los tres tipos de neuropatía: sensitiva, mononeuropatía y amiotrofia diabética.

La neuropatía sensitiva es extremadamente frecuente suele ser simétrica y afecta a las dos piernas. Aparecen parestesias, calambres, dolor de predominio nocturno, sensación de quemazón en los pies, etc. La pérdida de sensibilidad es responsable de las úlceras neuropáticas que se presentan en los puntos de apoyo del pie (mal perforante plantar) así como de la artropatía neuropática (articulación de Charcot) que afecta preferentemente a las articulaciones de los dedos de los pies y más raramente a rodillas y caderas.

La mononeuropatía consiste en la afección aislada de algún nervio craneal con mayor incidencia (el 3° y 6° par) o periférico (mediano, radial, cubital, peroneo, etc.), su pronóstico es bueno. La amiotrofia diabética se caracteriza por un déficit motor principalmente a nivel del psoas y cuádriceps. Su

pronóstico en general es bueno y mejora con el control metabólico de la diabetes.

#### **3.6.3. Procedimientos de control personal del paciente diabético**

Existen procedimientos que permiten a los pacientes diabéticos llevar un autocontrol de sus niveles de glucosa en sangre. Este control personal de la glucemia es especialmente recomendable para los siguientes grupos de pacientes bajo tratamientos con insulina<sup>(27)</sup>: embarazadas diabéticas<sup>(28)</sup>, pacientes con tratamiento intensivo mediante bomba o varias inyecciones de insulina diarias, pacientes con propensión a la hiper o hipoglucemia, pacientes con diabetes inestables y pacientes recién diagnosticados. También es recomendable que los diabéticos de tipo II que no reciben insulina si tienen afectaciones renales u otras alteraciones utilicen estos procedimientos de autocontrol de la glucemia.

El procedimiento en la actualidad más utilizado de control individual de la glucosa en sangre ha ido reemplazando paulatinamente al anteriormente empleado de glucosa en orina. Las tiras y glucosímetros son sistemas de examen que emplean los diabéticos para determinar su concentración en glucosa en una muestra capilar de sangre extraída bien de la yema de uno de los dedos de la mano, o bien de un lóbulo de la oreja. La sangre se aplica sobre la tira y transcurrido un intervalo de tiempo fijo no superior al minuto se elimina o enjuga la sobranante. Transcurridos 1 ó 2 minutos se puede observar a simple vista que las tiras cambian de color al aplicar la sangre según la concentración de glucosa que ésta contuviera. El cambio de color se comparará con los de una tabla adjunta en la que se indica cada concentración y su color correspondiente pudiendo deducirse qué concentración de glucosa había en sangre. Existen también otro tipo de procedimiento como son los fotómetros de refractancia o bien glucómetros capaces de interpretar el cambio de color de la tira.

Es conveniente evaluar las tiras y medidores así como la idoneidad de los mismos de acuerdo con los siguientes criterios: exactitud (aproximación al valor real), precisión (mínima variabilidad entre pruebas cuando éstas se repiten), manejabilidad e interferencia de otras sustancias sanguíneas en los resultados para la glucosa. El hematocrito, las sustancias metabólicas y ciertos fármacos como el ácido salicílico interfieren con las determinaciones llevadas a cabo mediante la mayoría de tiras y

medidores. La tendencia del futuro en relación con el autocontrol de la glucosa sanguínea podría ir encaminada a la consecución de un glucosímetro que no precisa muestra de sangre; es decir, el control no invasivo.

### 3.7. Otros territorios endocrinos.

#### Hormonas y patologías implicadas

##### 3.7.1. Hormonas peptídicas gastrointestinales

Existen ocho péptidos gastrointestinales que son sintetizados, almacenados y liberados por células endocrinas de la mucosa intestinal y son: gastrina, colecistoquinina, secretina, péptido gástrico inhibitorio (GIP), somatostatina, motilina, neurotensina y enteroglucagón. Algunos de ellos están producidos además por los nervios en el tracto gastrointestinal y en el SNC; en estos casos se les considera neuropéptidos. Las células endocrinas del tracto gastrointestinal están localizadas en la mucosa gástrica y/o en la del intestino delgado, y en todas ellas se pueden observar gránulos secretores entre el núcleo y la membrana basal<sup>(29)</sup>.

La gastrina se sintetiza y almacena en las células G del antro pilórico y del duodeno, su principal efecto fisiológico es la estimulación de la secreción ácida. Una hipergastrinemia apropiada, que se da en casos de gastritis atrófica, vagotomía previa e insuficiencia renal, aparece con secreción ácida muy baja o ausente. La hipergastrinemia inapropiada es causada por un tumor secretor de gastrina (gastrinoma)<sup>(30)</sup>.

La colecistoquinina es un péptido intestinal y además un neuropéptido. Su efecto fisiológico más probable es la estimulación de la contracción de la vesícula biliar y la estimulación de la secreción enzimática pancreática. Se ha demostrado una interacción importante entre colecistoquinina y secretina.

La secretina es un péptido formado por 27 aminoácidos producido por las células S localizadas en la parte superior del intestino delgado. Su secreción está influida por el pH intragástrico. Cuando éste es superior a 5,5 aquélla se detiene. Las respuestas de secretina están disminuidas en pacientes con enfermedad celiaca no tratada. En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y en otras situaciones de hipersecreción de ácido gástrico aparece aumentada la concentración de secretina en plasma<sup>(29, 30)</sup>.

El GIP, péptido gástrico inhibitorio, aunque a sus siglas también se les da el significado de péptido insulínico dependiente con objeto de expresar su principal acción biológica que es aumentar la secreción de insulina pancreática en presencia de hiperglucemia. Se produce fundamentalmente en yeyuno y duodeno.

La somatostatina es un péptido aislado originalmente en hipotálamo y su primer efecto identificado fue la inhibición de la liberación de hormona de crecimiento. Hoy se conoce que este péptido tiene un amplio abanico de acciones en el intestino. Se produce a lo largo de la mucosa en todo el intestino y en los islotes pancreáticos. Tiene una elevada potencia para la inhibición de la liberación de la insulina y glucagón, y menor potencia en la inhibición de la liberación de péptidos pancreáticos. El aporte exógeno de somatostatina inhibe la liberación de gastrina, colecistoquinina, secretina, GIP, motilina y enteroglucagón, así como la secreción posprandial de ácido y pepsina, de líquidos, de enzimas pancreáticas, y la contracción de la vesícula biliar. Los estados patológicos de somatostatina, se reflejan en el caso de una hipersecreción, lo que se conoce como síndrome de somatostatina, con alteración de la tolerancia a la glucosa y secreción ácida baja; mientras que un déficit de este péptido puede ocasionar una pérdida de las funciones inhibitorias normales<sup>(30)</sup>.

La motilina parece ser un péptido relacionado con la velocidad de vaciado gástrico y su producción mayor se localiza en la mucosa duodenal y yeyunal. La grasa es el único componente alimentario que produce una liberación de motilina. Hay muy poca información de estados patológicos producidos por motilina y de la variación de niveles de este péptido en situaciones patológicas intestinales.

La neurotensina es otro péptido intestinal de alta concentración en el íleon. Su presencia causa vasoconstricción subcutánea en el tejido adiposo y, a grandes dosis, puede aumentar la glucemia, mientras que a dosis bajas puede producir relajación del esfínter esofágico inferior.

El nombre de enteroglucagón se aplicó para distinguirlo del glucagón pancreático, ya que además de sus efectos metabólicos, tiene unas acciones en el tubo gastrointestinal tales como la inhibición de la secreciones gástrica y pancreática y la contracción de la musculatura lisa gastrointestinal. Estimula la secreción de agua y electrolitos por el intestino delgado y el flujo hepaticobiliar

e inhibe la liberación de insulina y somatostatina. El enteroglucagón se libera a la circulación a partir del intestino delgado distal por acción de componentes alimentarios, en especial glucosa.

### 3.7.2. El timo

El timo es un órgano linfoepitelial de forma bilobulada situado en posición retrosternal sobre la cara anterior del pericardio. Es un órgano linfoide primario imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T y el periodo clave de este proceso reside durante el desarrollo ontogénico, ya que la extirpación del timo en el animal adulto no implica déficit inmunitario. Así, la aplasia congénita del timo, síndrome de Di Georges, provoca un descenso de la inmunidad celular<sup>(31)</sup>.

Anteriormente se tenía la creencia que factores hormonales, también denominados hormonas tímicas, producidos por las células epiteliales del timo, podrían ser los responsables de los procesos intratímica de los timocitos<sup>(32)</sup>. Se han aislado diversos péptidos de pequeño tamaño molecular, algunos de los cuales se están utilizando en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes inmunodeficientes; actualmente se señala que estas hormonas son capaces de potenciar o incrementar la capacidad de desarrollo de respuestas inmunitarias y de inducir la maduración de células T inmaduras<sup>(32)</sup>. Las hormonas tímicas aisladas son timosina a-1, timopoyetina, timulina (o factor sérico), timosina fracción 5, timoestimulina y factor tímico humoral.

## 4 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

### 4.1. Disfunción hipotalámico-hipofisaria

En la mayor parte de los casos, las carencias hormonales del hipotálamo se tratan administrando las hormonas deficitarias propias de los órganos diana afectados. La terapéutica de reposición de Prl rara vez se necesita y no se encuentra disponible.

La reposición de hormonas hipofisarias se precisa en dos circunstancias: se administra GH a pacientes con déficit de esta hormona y que presentan estatura corta y con epífisis abiertas utilizándose actualmente GH y somatomedina C de procedencia recombinante<sup>(30, 34)</sup>. El tratamiento de la acromegalia incluye agonistas dopa-

minérgicos como la bromocriptina y análogos de la somatostatina como el octeótrido y lanreótido.

Se puede administrar gonadotrofinas exógenas para estimular la función gonadal en los pacientes hipopituitarios que deseen fertilidad, se puede utilizar la gonadotrofina coriónica humana (HCG) como sustituto de LH, mientras que la gonadotropina menopáusica humana (HMG) puede utilizarse como sustituto de la actividad FSH, aunque actualmente se dispone también de las hormonas LH y FSH. Más recientemente se dispone de la hormona GnRH, de sus agonistas (buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina...) y de domifeno, fármaco con actividad antiestrogénica que estimula la producción de GnRH. Por último, hay que considerar la necesidad de la administración de glucocorticoides en casos de enfermedad grave o de accidentes.

El tratamiento farmacológico de elección en los tumores hipofisarios son los agonistas de la dopamina tales como bromocriptina y lisurida que han mostrado su efectividad en muchos adenomas secretores de prolactina<sup>(35)</sup>. Algunos pacientes con tumores secretores de TSH han respondido bien a la bromocriptina. Los tumores secretores de ACTH pueden responder ocasionalmente a bromocriptina o ciproheptadina.

En cuanto a la diabetes insípida (DI), el tratamiento de la DI central suave se realiza con acetato de desmopresina en forma de preparación intranasal. Otras alternativas son el aerosol intranasal de lipresina (lisina-vasopresina) de acción de más corta duración y la terlipresina. La inyección IM o SC de vasopresina acuosa se utiliza para pruebas diagnósticas y para el control rápido de la poliuria, mientras que la inyección de tanato de vasopresina en aceite se utiliza por vía IM ocasionalmente y en pacientes que no toleran el acetato de desmopresina. En la DI central parcial además del acetato de desmopresina se utiliza clofibrato, carbamazepina y clorpropamida, que estimula la liberación de ADH de la hipófisis posterior (su límite de utilización es la hipoglucemia que genera). En la DI nefrótica los diuréticos tiazídicos son la forma más efectiva de tratamiento pudiendo reducir la diuresis de un tercio a la mitad, actuando por reducción de filtrado glomerular y aumentando la reabsorción proximal de sodio.

### 4.2. Trastornos suprarrenales

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario, en los casos en que está producido por un adenoma o carcinoma se realiza siempre quirúrgicamente median-

te la suprarrenalectomía unilateral. Cuando la causa es una hiperplasia idiopática el tratamiento de elección consiste en la administración del antagonista competitivo de la aldosterona: la espironolactona<sup>(38)</sup> a dosis de hasta 200 a 400 mg día I.V.<sup>(39)</sup> al objeto de conseguir la normalización de la presión arterial. El tratamiento es a largo plazo con el inconveniente de que este tratamiento prolongado se acompaña con frecuencia de impotencia y ginecomastia en los varones y de trastornos menstruales en las mujeres, por lo que se suele añadir una tiazida. Si se presentan efectos secundarios, pueden emplearse otros diuréticos ahorradores de potasio como triamtereno y amilorida, este último asociado o no a hidrocortotiazida. En caso de no poder usar dichos fármacos, pueden administrarse antagonistas del calcio o IECA.

En los casos de aldosteronismo sensible a los glucocorticoides el tratamiento consiste en la administración de dexametasona generalmente a dosis de 1,5 mg día<sup>(39)</sup>. En el aldosteronismo secundario, el tratamiento se lleva a cabo con diuréticos como espironolactona y regulación del sodio. En el caso de que dicha patología curse con hipertensión arterial renina-dependiente se utiliza el captopril por ser éste un IECA<sup>(8)</sup>.

Si nos encontramos ante un síndrome de Bartter está indicado administrar sodio y potasio y, ocasionalmente, propranolol, que bloquea la secreción de renina. El tratamiento en casos de mineralcorticismo no aldosterónico es el siguiente: si la causa es el déficit de 17- $\alpha$ -hidroxilasa el tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides con el propósito de frenar la producción aumentada de ACTH y, con ella, el exceso de DCCA y sus consecuencias. Si se trata de un caso de hipermineralcorticismo o déficit de 11- $\beta$ -hidroxilasa el tratamiento es similar al caso anterior.

El tratamiento de la enfermedad de Cushing puede llevarse a cabo con los métodos siguientes: microcirugía hipofisaria, irradiación con cobalto 60, cirugía suprarrenal y la administración de fármacos de acción central como por ejemplo el inhibidor de la serotonina ciproheptadina; pueden utilizarse también la bromocriptina, metergolina, reserpina y valproato sódico<sup>(40)</sup> que, mediante un mecanismo hipotalámico-hipofisario, pueden normalizar la secreción de cortisol. Existe el inconveniente de que no todos los pacientes responden de forma duradera a estos tratamientos.

En el tratamiento del Cushing suprarrenal es preciso tener en cuenta los principales fármacos con acción suprarrenal que pueden utilizarse en clínica para

reducir la cortisolemia, son éstos: la metopirona, bloqueador de la 11- $\beta$ -hidroxilasa, la aminoglutetimida bloqueador de la desmolasa, el adrenolítico mitotano y el antifúngico ketoconazol que inhibe varios pasos de la esteroidogénesis. Suele ser frecuente la utilización de metopirona y aminoglutetimida a pequeñas dosis mejorando así la tolerancia y disminuyendo los efectos indeseables de ambos fármacos. La utilización de los fármacos mencionados debe restringirse al máximo quedando reservado, si es posible, a los casos de pacientes en espera de cirugía o irradiación.

En el caso del Cushing secundario a la producción ectópica de ACTH el tratamiento es la extirpación del tumor productor. Si la exéresis no es posible pueden conseguirse alivios sintomáticos mediante la administración de fármacos inhibidores enzimáticos suprarrenales como la metopirona y la aminoglutetimida utilizados bien solos o asociados entre sí. Cuando no puede controlarse el hipercortisolismo con los inhibidores enzimáticos anteriores pueden utilizarse los fármacos adrenolíticos como el mitotano que puede administrarse solo o en combinación con los anteriores<sup>(8)</sup>.

El tratamiento en casos de hiperplasia o displasia suprarrenal es la suprarrenalectomía suprarrenal. Si nos encontramos ante un Cushing por adenoma suprarrenal unilateral el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Dado que la suprarrenal contralateral está suprimida, es necesario una reposición con glucocorticoides durante varios meses hasta la recuperación de la función suprarrenal. En el carcinoma suprarrenal la cirugía es el tratamiento de elección, en el preoperatorio puede tratarse con inhibidores enzimáticos, aminoglutemia o metopirona para reducir los riesgos de complicaciones perioperatorias. En el carcinoma inoperable o en la enfermedad residual puede utilizarse mitotano como medicación paliativa. Se producen efectos secundarios gastrointestinales intensos junto a efectos neurológicos tales como somnolencia, mareos, vómitos y vértigo.

Si el Cushing se ha producido por causas iatrogénicas, por ejemplo administración prolongada de corticoides o ACTH, se plantean difíciles problemas terapéuticos ya que se ha podido presentar una atrofia total de las suprarrenales. En el caso de hipercortisolismo producido por una ingesta prolongada de alcohol la remisión se consigue con la supresión absoluta de éste, con lo que generalmente se obtiene la normalización en 3-4 semanas.

El tratamiento glucocorticoideo de la hiperplasia suprarrenal congénita requiere la utilización de la menor dosis capaz de suprimir la producción de andrógenos y de permitir un crecimiento adecuado, ya que la causa fundamental de la baja talla que aparece como complicación frecuente en estos tratamientos es la sobredosis corticoidea<sup>(37)</sup>.

En presencia de enfermedades intercurrentes o en estrés se necesita un ajuste de la terapéutica glucocorticoidea, pero no de la mineralcorticoidea. En el caso de que exista un feocromocitoma la solución es quirúrgica; el control de la hipertensión se realiza con a y b bloqueantes y, si fuera preciso, se podría añadir un antagonista del calcio.

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) incluye una reposición glucocorticoidea, mineralcorticoidea y androgénica. Los primeros se administran en dosis diarias divididas, 2/3 partes de la dosis total por la mañana y 1/3 a primera hora de la tarde (cortisona 25 mg y 12,5 mg hidrocortisona 20 mg y 10 mg o prednisona 5 mg y 2,5 mg); en individuos corpulentos muy activos es necesario aumentar las dosis. Las demandas de mineralcorticoide se cubren con fludrocortisona, 0,1 mg junto a una dieta libre de sodio. Como reposición androgénica debería utilizarse la DHEA oral o la DHEA-S.

En el caso de una insuficiencia suprarrenal aguda, el tratamiento se inicia con un bolo I.V. de 100 mg de hemisuccinato de hidrocortisona continuándose con 100 mg cada 6/8 horas en infusión continua; el segundo día de tratamiento puede disminuirse la dosis a 50 mg/6-8 horas, disminuyéndose la dosis en los días posteriores hasta pasar a administración oral momento en que debe valorarse la existencia de insuficiencia renal crónica y tratar ésta si la hubiere. Administrando estas dosis de hidrocortisona no suele ser necesario el aporte de mineralcorticoides para restablecer el equilibrio electrolítico.

### 4.3. Endocrinopatías del sistema reproductor

El tratamiento de hipofunción ovárica pasa por una reposición estrogénica que debe individualizarse para cada paciente. En las menopausias hay que destacar que no todas las mujeres requieren tratamiento estrogénico, el cual debe estar limitado a aquellos casos con síntomas intensos. La terapéutica más adecuada es la cíclica con estrógenos, consistente en tres semanas de trata-

miento y una de descanso, añadiendo en los últimos diez días un agente progestágeno cuya asociación ha demostrado ser conveniente para evitar la aparición de tumores dependientes de estrógenos<sup>(42)</sup>.

La insuficiencia lútea se trata corrigiendo sus causas, bien con FSH o con clomifeno. Puede tratarse con progesterona pero no con progestágenos sintéticos en los casos que hay que evitar el aborto, debido a que su administración durante la gestación tiene efectos teratogénicos.

En el hiperandrogenismo el tratamiento consiste en la supresión de la producción de andrógenos que varía según sea la causa de la producción. Se puede suprimir la LH con un estrógeno y un progestágeno (combinación de contraceptivo oral). La ACTH se puede suprimir con dosis bajas de dexametasona. También se pueden inhibir de forma competitiva los receptores de la dehidrotosterona con espironolactona, acetato de ciproterona o flutamida. Además, se han utilizado inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (finasterida) y análogos de GnRH (triptorelina...)<sup>(38)</sup>.

El tratamiento del hiperestrogenismo está orientado a la extirpación de tumores de ovario y los de producción ectópica de HCG y a la corrección de las situaciones hiperandrogénicas.

La insuficiencia androgénica en general puede corregirse con terapia de sustitución de andrógenos. Los pacientes con hipogonadismo secundario deben tratarse con FSH y LH como tratamiento de reposición si se requiere restablecer la fertilidad. Si ésto no se precisa puede instaurarse un tratamiento de reposición androgénica<sup>(43,44,45)</sup>. El tratamiento con andrógenos sintéticos por vía oral como metiltestosterona, fluoximesterona y oximetolona no se recomiendan debido a que producen androgenización parcial y se han descrito tras su uso efectos secundarios como ictericia colostática y carcinoma de células hepáticas. La ginecomastia de larga duración puede no remitir con ningún tratamiento y puede ser necesaria una mamoplastia de reducción. En pacientes con hipogonadismo primario puede administrarse testosterona para remitir la ginecomastia. El papel de los antiestrógenos, tamoxifeno y clomifeno no está claro, sobre todo en cuanto a su eficacia y toxicidad a largo plazo.

### 4.4. Trastornos paratiroides

El tratamiento de elección en el hiperparatiroidismo es la cirugía, pero en caso de riesgo quirúrgico elevado,

como tratamiento farmacológico pueden utilizarse los difosfonatos y la calcitonina. En la crisis paratiroidea y antes de la intervención quirúrgica, se han empleado los difosfonatos y la mitramicina.

El control de la hipercalcemia pasa por una corrección de la depleción de volumen y la rehidratación, una corrección de la hipokaliemia, suspensión o reducción de la dosis de digitálicos cuya toxicidad se ve aumentada por la hipocalcemia y reducción de la ingesta de calcio en casos de hiperabsorción (intoxicación con vitamina D).

Los preparados farmacológicos fundamentalmente empleados tanto en la patología paratiroidea como en los desequilibrios calcemia-osteosíntesis-osteolisis son: parathormona, calcitonina, difosfonatos, vitamina D y dihidrotalquisterol (AT 10) o Factor calcinosis.

### *Parathormona (PTH)*

De los 85 aminoácidos que constituyen la parathormona la existencia de uno de ellos, la metionina es esencial para su actividad; presenta diferencias de especie. Es producida por las glándulas paratiroides en forma de un precursor, la propoparathormona de 115 aminoácidos, que sufre hidrólisis sucesivas hasta liberar la hormona activa. La síntesis de esta hormona tiene relación inversa con la calcemia y es independiente del eje hipotálamo hipofisario. La parathormona no es activa por vía oral, se utilizan extractos ovinos por vía intramuscular. Su semivida plasmática es muy corta, 5-15 minutos, aunque su efecto hipercalcemiante máximo se consigue a las dieciocho horas; se degrada totalmente en el organismo. Su ritmo de administración es cada doce horas.

La parathormona produce hipercalcemia por incrementar la resorción ósea activando los osteoclastos, favorece la reabsorción renal de calcio y la eliminación de fosfato y bicarbonato y facilita la acción intestinal de la vitamina D, incrementando la síntesis de sus metabolitos activos. Asimismo puede producir acidosis hiperclorémica, hipopotasemia, favorece la resorción ósea del plomo fijado al hueso e incrementa la transparencia del cristalino; ocasionalmente puede producir hiper magnesemia.

Su toxicidad depende de la hipercalcemia y descalcificación ósea y al ser obtenido de fuentes animales puede haber sensibilización a proteínas heterologas. La parathormona posee poco valor terapéutico, en la insuficiencia paratiroidea se recurre a la administración de la vitamina D o de sus metabolitos activos.

Tiene fundamentalmente valor diagnóstico y se emplea en diversas pruebas funcionales<sup>(40)</sup>.

### *Calcitonina (CT)*

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aminoácidos con un puente disulfuro; hay diferencias según la especie animal. En terapéutica se maneja calcitonina humana, porcina o de salmón. Esta hormona es producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides. Su síntesis está en relación directa con la concentración de calcio sérico ionizado; favorecen su secreción: la colecistoquinina, gastrina, glucagón, tiroxina, estrógenos y todas aquellas circunstancias que incrementen los niveles de 3'5' AMP cíclico. La secreción es inhibida por la hipocalcemia, somatostatina y dopamina. Se emplea por vía parenteral y nasal, se inactiva rápidamente en 10-15 minutos y su efecto dura de seis a diez horas.

La calcitonina produce hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperfosfaturia. En el hueso impide la resorción osteoclástica y favorece la síntesis de la matriz proteica y la mineralización. La calcitonina inhibe la secreción gástrica, es analgésica y tiene efecto diurético.

Puede producir como efectos indeseables: náuseas, vómitos, hinchazón y dolor en las manos, exantema cutáneo; su uso continuado puede provocar resistencia por formación de anticuerpos; esto se evita utilizando calcitonina humana.

La calcitonina se emplea en el tratamiento de la hipercalcemia, enfermedad de Paget, osteoporosis, reparación de fracturas, osteogénesis imperfecta, etc. Se presenta en unidades y la dosificación es rigurosamente individual. Existen formas inyectables y de aplicación intranasal.

### *Difosfonatos*

Los difosfonatos son compuestos semejantes al pirofosfato en los que el enlace = P - O - P = ha sido sustituido por = P - C - P = resistiendo la hidrólisis rápida por la pirofosfatasa. Destacan derivados importantes: el clodronato disódico, el aminohidroxipropilideno difosfonato sal disódica y el etidronato disódico. Más recientemente se han comercializado el pamidronato, alendronato y risedronato. El compuesto mejor estudiado es el etidronato disódico.

El etidronato de sodio se absorbe escasamente por vía oral (del 1-6%), no se metaboliza en el organismo y desaparece de la sangre dentro de las seis horas subsi-

guientes a su administración; el 50% del fármaco absorbido se elimina dentro de las veinticuatro horas, se fija al hueso; el fármaco eliminado por heces es el no absorbido. El etidronato disódico inhibe el crecimiento y disolución de los cristales de hidroxiapatita en el hueso y también puede impedir directamente la actividad osteoclástica, por ello se utiliza en el tratamiento de la osteítis deformante o enfermedad de Paget, se emplea por vía oral a la dosis de 5-20 mg/kg de peso y día, la dosis usual es de 5mg/kg de peso y día durante un periodo no superior a seis meses; este tratamiento puede inducir remisiones que duren años. Entre sus efectos tóxicos destacan: náuseas y diarrea; a dosis altas impide la mineralización ósea, con presentación de dolor óseo, osteomalacia, fractura e hiperfosfatemia; en algún caso se ha descrito presentación de ulcus gastroduodenal. El etidronato disódico es útil también en el tratamiento de la hipercalcemia.

El clodronato disódico tiene propiedades semejantes al etidronato, pero es más eficaz disminuyendo la resorción ósea; habitualmente se administra por vía oral a la dosis de 1,6 gramos, de media a una hora antes del desayuno; posee las mismas aplicaciones; hipercalcemia y enfermedad de Paget.

El aminohidroxipropilideno difosfonato sal disódica posee las mismas aplicaciones que los dos fármacos anteriores, pero inhibe selectivamente la actividad osteoclástica y la resorción ósea sin afectar a la mineralización del hueso. Otros derivados, como el ácido oxidrónico y el medronato disódico, están todavía en fase de estudio<sup>(40)</sup>.

### *Vitamina D*

Con el nombre de vitamina D se conocen una serie de sustancias que poseen una estructura química común: el ciclopentanoperhidrofenantreno. Las más importantes son la vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol y la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol. La provitamina D<sub>2</sub> es el ergosterol, que se encuentra en el cornezuelo de centeno y la levadura. La provitamina D<sub>3</sub> es el 7 dehidrocolesterol, que se encuentra en la piel; ambas provitaminas se transforman en las correspondientes vitaminas por la acción de la luz ultravioleta. Una unidad internacional de vitamina D equivale a 0,025 microgramos de colecalciferol cristalizado.

La vitamina D<sub>3</sub> se absorbe en el intestino delgado, necesitando del concurso de la bilis; por vía linfática parcialmente esterificada llega a la sangre,

donde circula unida a la albúmina y a la alfa 2 globulina; se almacena en el hígado, riñón, huesos, tejido adiposo, suprarrenal e intestino. En el hígado se transforma por oxidación mitocondrial en 25-hidroxicolecalciferol y en el riñón sufre una nueva hidroxilación mitocondrial, convirtiéndose en 1-25 dihidroxicolecalciferol; esta reacción es favorecida por la parathormona. La vitamina y sus metabolitos se conjugan con la taurina, glicocola o ácido glucurónico. Se elimina fundamentalmente por la bilis sufriendo circulación enterohepática y por la glándula mamaria durante la lactancia; en muy escasa proporción se elimina por la orina.

Actúa a tres niveles: intestinal, óseo y renal. Asimismo favorece la absorción intestinal de calcio. Este efecto es realizado por el metabolito activo (1-25 dihidroxicolecalciferol), que induce la síntesis de una proteína transportadora de calcio (Calcium binding protein, CaBP), actuando de forma semejante a las hormonas esteroideas. Los fármacos inhibidores de la transcripción y/o traducción del mensaje genético anulan este efecto del metabolito de la vitamina D. Existen otras teorías sobre el mecanismo de acción de la vitamina D, sin embargo la inducción de la proteína transportadora de calcio en el intestino es la que cuenta con más pruebas experimentales a su favor.

La vitamina D favorece la absorción intestinal de fósforo, siendo un efecto directo del 1-25 dihidroxicolecalciferol y no un efecto secundario a la absorción intestinal del calcio. La vitamina D a dosis farmacológicas produce osteolisis, incrementando la concentración plasmática de calcio iónico, actuando de forma semejante a la parathormona. Asimismo favorece la reabsorción renal de calcio por inducir la síntesis de una proteína transportadora de calcio a nivel tubular y activar una ATP-asa calcio dependiente. También favorece la reabsorción tubular de fósforo.

La carencia de vitamina D ocasiona el raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos. A dosis elevadas puede producir un cuadro caracterizado por: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión, albuminuria, retención nitrogenada, insuficiencia renal, hipercalcemia, decalcificación ósea, calcificaciones metastásicas en vísceras, vasos, vías urinarias, hipermagnesemia, fosfaturia, etc. El tratamiento se realiza reduciendo las dosis y administrando glucocorticoides. que inhiben la absorción de calcio o incrementan

**Tabla 1. Comparación farmacocinética de los distintos derivados de vitamina D disponibles en terapéutica.**

	Vit D <sub>2</sub> y D <sub>3</sub>	DHT	25(OH)D <sub>3</sub>	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Potencia relativa	1	3	15	1500
Dosis diaria mg	750-3000	250-1000	50-200	0,5-2
Tiempo para restaurar la normocalcemia (en semanas)	4-8	1-2	2-4	0,5-1
Tiempo para el efecto máximo (en semanas)	4-12	2-4	4-20	0,5-1
Persistencia tras cese del tratamiento (en semanas)	6-72	1-3	4-12	0,5-1

Vit D<sub>2</sub>: ergocalciferol; Vit D<sub>3</sub>: colecalciferol; DHT: dihidrotaquistero; 25(OH)D<sub>3</sub>: calcifediol; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: calcitriol.

su excreción. Los quelantes del calcio pueden tener cierta utilidad. Se emplea en cuadros de hipovitaminosis (raquitismo y osteomalacia); a dosis muy elevadas se utiliza en el tratamiento del hipoparatiroidismo en sustitución de la parathormona, presentando sobre ella la ventaja de su absorción oral; también puede ser empleada a dosis altas en el tratamiento del lupus tuberculoso, aunque los quimioterápicos específicos son más eficaces.

Las necesidades diarias para un varón adulto son aproximadamente de 150 U.I. En niños y gestantes se incrementan a 400 U.I. También se emplea en el tratamiento del raquitismo a dosis de 5.000 U.I. por vía oral, aunque pueden administrarse dosis más altas hasta 50.000-100.000 U.I. En la terapéutica del hipoparatiroidismo la vitamina D se administra oralmente a dosis que oscilan entre 25.000 y 250.000 U.I., controlando siempre los niveles plasmáticos de calcio. Recientemente se prefiere emplear los metabolitos activos de la vitamina D, el calcitriol, que se presenta en cápsulas de 0,25 y 0,50 microgramos, muy útil en la insuficiencia renal sobre todo si están sometidos a hemodiálisis<sup>(40)</sup>.

En la Tabla 1 se recogen las características farmacocinéticas de los distintos derivados de vitamina D<sup>(1)</sup>.

#### *Dihidrotaquistero, AT 10 o Factor calcinoso*

es un producto resultante de la irradiación prolongada del ergosterol, ha sido utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento del hipoparatiroidismo. Se administra por vía oral a la dosis de 1,25 mg,

se hidroxila en posición 25, pero no sufre ulterior oxidación en posición 1, porque el anillo A sufre una rotación estando colocado el hidróxilo en posición 3 en la posición geométrica ocupada por el hidróxilo en posición 1 del 1-25 dihidroxicolecalciferol. Este cambio de conformación explica que el AT 10 posea efectos hipercalcemiantes, careciendo de efectos antirraquíticos<sup>(40)</sup>.

#### **4.5. Patologías tiroideas**

El tratamiento de los trastornos tiroideos que cursan con una falta de efecto de la hormona tiroidea sobre los tejidos, y sus consecuencias, se realiza por aporte de las hormonas tiroideas. La preparación de elección es la levotiroxina sódica sintética, ya que produce niveles estables de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en suero. Otros preparados utilizados ampliamente con anterioridad son los extractos tiroideos desecados, que son preparaciones a base de extractos de glándula tiroidea de cerdo o de vaca estandarizados por su contenido en yodo y en hormonas tiroideas. También es posible la utilización de triyodotironina sintética y de combinaciones de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> sintéticas en proporciones y dosis variables, aunque últimamente se prefiere la utilización de levotiroxina sódica.

Las dosis y los intervalos de administración están en relación con las carencias, tipo de hipotiroidismo y edad de los pacientes, factores que influyen en las necesidades de aportación de hormonas tiroideas. También hay que tener en cuenta la presencia de patologías cardíacas o pulmonares crónicas coexistentes, que con-

diciona la dosificación de preparados tiroideos con el fin de evitar efectos no deseados en las patologías concomitantes. En todos los casos la vía de elección es la oral, reservándose la administración endovenosa de hormonas puras sólo en los casos en que aquélla no sea posible y en el coma mixedematoso<sup>(2,20)</sup>.

La base del tratamiento de los trastornos que cursan con hipertiroidismo son los medicamentos anti-tiroideos del grupo de la tionamida y son derivados de la tiourea. Actúan inhibiendo la formación de hormonas tiroideas interfiriendo en la incorporación del yodo. Los compuestos de uso actual son propiltiouracilo, metimazol y carbimazol, alguno de ellos no comercializado en nuestro país, pero disponible a través de la Sección de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo. No existen preparados de uso parenteral.

Como tratamiento coadyuvante, la utilización de  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos mejora la taquicardia, los temblores, la ansiedad y el nerviosismo; propranolol produce además una pequeña disminución de  $T_3$  en suero bloqueando el paso de  $T_4$  a  $T_3$ , acción que es independiente de su efecto  $\beta$ -bloqueante. Otros medicamentos de este grupo no poseen este efecto demostrado del propranolol<sup>(47)</sup>.

Otros agentes farmacológicos utilizados en el control del hipertiroidismo son algunos contrastes yodados como iopato sódico y ácido iopanoico que inhiben el paso de  $T_4$  a  $T_3$  aunque su empleo es aún experimental. También se han utilizado los yoduros inorgánicos (IK y INa), pero su efecto beneficioso desaparece a los 10 ó 15 días aunque se continúe el tratamiento<sup>(47)</sup>. La administración de dosis elevadas de corticoides (dexametasona 8 mg/día) reducen la secreción de hormona tiroidea por un mecanismo desconocido e inhiben la reconversión periférica de  $T_4$  en  $T_3$ <sup>(21)</sup>.

El yodo 131 radiactivo se ha venido utilizando durante muchos años como terapéutica de elección. Se utiliza el  $^{131}\text{I}$ Na en solución para administración oral.  $^{131}\text{I}$  es captado por el tiroides y se deposita en los folículos, ejerciendo las emisiones  $\beta$ , su acción destructora, en este lugar. Uno de los inconvenientes de la utilización de  $^{131}\text{I}$  es que causa una incidencia elevada de hipotiroidismo. Durante la gestación no se utiliza nunca el  $^{131}\text{I}$ , ya que atraviesa la placenta, se concentra en el tiroides fetal y puede originar cretinismo. Es preferible la utilización de anti-tiroideos del grupo de la tionamida y de ellos es recomendable el propiltiouracilo

que atraviesa menos la barrera placentaria, ajustándose la dosis a la mínima que permita mantener un estado casi eutiroideo<sup>(21)</sup>.

#### 4.6. Trastornos del páncreas endocrino

La terapéutica utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus se basa fundamentalmente en la corrección de la hipoglucemia, para lo cual además de la dieta, que es la clave del tratamiento en la DMNID, la terapéutica farmacológica pasa por la administración de agentes hipoglucemiantes orales (en DMNID) y la terapéutica con insulina.

##### 4.6.1. Insulina

La insulina es la hormona hipoglucemiante del páncreas, producida por las células  $\beta$  y descubierta en el año 1922. Químicamente es un polipéptido, y como tal se destruye por las enzimas proteolíticas digestivas, por lo que su vía de administración no puede ser la oral; actualmente, aunque están en estudio otras vías, nasal principalmente, la vía de administración es la parenteral. La insulina en principio se obtenía de páncreas bovino o porcino fundamentalmente cuya composición es casi idéntica a la del páncreas humano, concretamente en el caso de la insulina porcina existe una diferencia de un aminoácido, una molécula de alanina en la porcina frente a una de treonina en la humana, aunque en todos los casos la actividad hipoglucemiante es similar.

En la actualidad se utiliza casi exclusivamente la insulina humana DNA recombinante que es estructural y químicamente idéntica a la insulina pancreática humana<sup>(48,49)</sup> y presenta ciertas ventajas en cuanto a inmunogenicidad frente a las utilizadas anteriormente, además de tener asegurado un suministro ilimitado de insulina en el futuro. La insulina utilizada en terapéutica es una molécula purificada por diversos métodos fisicoquímicos. A partir de insulina no modificada se han obtenido una serie de preparados que se diferencian entre sí por la duración de su acción y que según el laboratorio preparador reciben diferentes denominaciones.

La insulina se distribuye únicamente por el espacio extracelular. En la sangre se combina con las proteínas plasmáticas (especialmente beta globulinas) y se fija en los tejidos; se inactiva por reducción de los puentes disulfuro realizada por la enzima glutatión-insulina-transhidrogenasa (insulinasa), siendo hidrolizada a continua-

ción. La biotransformación de la insulina es realizada fundamentalmente por el hígado, aunque el riñón, páncreas y placenta tienen actividad insulínica. La vida media de la insulina en el hombre oscila entre diez-treinta minutos. Una mínima parte de la insulina se elimina por el riñón. Las insulinas de acción retardada se depositan en el punto de inyección y son liberadas lentamente al torrente circulatorio,

La insulina produce hipoglucemia, que se debe a los siguientes mecanismos:

- 1) Incremento del consumo periférico de glucosa.
- 2) Estimulo de la glucogenogénesis por activación de la enzima glucogenosintetasa.
- 3) Inhibición de la gluconeogénesis.

La insulina aumenta la concentración plasmática de los ácidos láctico y pirúvico. También favorece la lipogénesis e inhibe la lipólisis, disminuyendo la concentración de ácidos grasos libres plasmáticos; asimismo, disminuye la cetogénesis y la acidosis. Hace disminuir la concentración de aminoácidos en plasma para facilitar su transporte activo a través de la membrana celular, e incrementar el anabolismo proteico por favorecer su incorporación en las proteínas; la insulina potencia a la hormona del crecimiento en este efecto anabólico, actuando en la fase de traducción de la biosíntesis proteica. Los efectos de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas tienen lugar aún en ausencia de glucosa.

En relación con el equilibrio electrolítico disminuye la concentración plasmática de potasio y fosfato inorgánico al incrementar su captación por las células y produce retención de agua y sodio. Sobre el corazón, la insulina se comporta como inotrópica positiva. Tiene un efecto vasotónico, estimulando la secreción gástrica y el peristaltismo intestinal; ese efecto es bloqueado por la administración de atropina. Conjuntamente con otras hormonas (cortisol, prolactina, etc.) la insulina favorece la diferenciación de las células alveolares de la glándula mamaria.

La administración de insulina a dosis altas puede provocar hipoglucemia, que cursa clínicamente con taquicardia, sensación de hambre, nerviosismo, excitación, sudoración, temblor, convulsiones y coma; estas manifestaciones se tratan administrando glucosa (oral o intravenosa), glucagón o adrenalina.

La administración intravenosa de insulina puede provocar hipokaliemia. Es preciso por ello tomar pre-

cauciones ante la administración de cardiotónicos si no se repone el potasio. Otros efectos desfavorables originados por la insulina son: edema insulínico, presbicia, alergia, urticaria, lipoatrofia y lipodistrofia. La alergia a la insulina se combate con glucocorticoides o cambiando de preparado de insulina; la lipoatrofia y lipodistrofia se previene cambiando cada día el punto de la inyección. Los preparados de insulina monocomponente más purificados son mejor tolerados.

La insulina está indicada fundamentalmente en el tratamiento de la diabetes juvenil y en la diabetes premenstrual cuando es de mediana intensidad o se presentan complicaciones (infecciones, embarazo, cirugía, cetosis, etc.). Es absolutamente necesario establecer un adecuado tratamiento higiénico-dietético como complemento de la terapéutica insulínica<sup>(41)</sup>. La insulina se utiliza por vía parenteral en niños, a dosis bajas, como aperitiva, ya que la hipoglucemia produce sensación de hambre. Se puede utilizar insulina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otras medidas terapéuticas (neurolepticos, electroshock, etc.).

La dosificación de la insulina en la diabetes es rigurosamente individual; a título de orientación, puede servir la siguiente pauta: se divide la glucosuria total en las veinticuatro horas entre 1,5 y se tiene el número de unidades de insulina que hay que administrar diariamente, ya que una u.i. metaboliza aproximadamente 1,5 g de glucosa; si se utilizan preparados de acción prolongada la dosis calculada se pone por la mañana subcutáneamente antes del desayuno; si se emplean insulinas de acción rápida, la cantidad de insulina calculada se divide en tres partes y se administra cada una de ellas por vía hipodérmica antes del desayuno, comida y cena, teniendo en cuenta la ingestión de hidratos de carbono en cada comida.

En el coma diabético se utiliza la insulina de acción rápida por vía intravenosa, corrigiendo la acidosis con bicarbonato o lactato sódicos, etc. siendo muy conveniente vigilar los niveles plasmáticos de potasio.

La resistencia a la insulina puede producirse por muchos mecanismos; ahora bien, si se debe a la elaboración de anticuerpos, puede ser tratada con glucocorticoides que son inmunosupresores.

Existen distintos tipos de insulina en atención al comienzo y duración de su acción, así la insulina no modificada no se utiliza en la actualidad. La insulina zinc cristalina o regular, que contiene un 0,5% de zinc, es soluble y es la utilizada como insulina de acción rápida y corta, la cual inyectada por vía subcutánea comienza a actuar

a 30-60 minutos, tiene su efecto máximo entre la segunda y cuarta hora de administración y la duración de su actividad oscila de seis a siete horas. La insulina rápida tiene una acción hipoglucemiante corta lo cual obliga a repetidas administraciones para mantener una glucemia conveniente. Para obviar este inconveniente se han preparado insulinas de acción prolongada, todas insolubles y precipitadas al pH de los tejidos.

Cuando una suspensión de insulina purificada se combina con una solución de una proteína sencilla, la protamina, se obtiene una combinación química de insulina protamina, a esta combinación se añade cloruro de zinc, se obtiene una insulina-protamina-zinc (con un 5% de zinc), producto amorfo e insoluble que se prepara en suspensión y tiene una acción prolongada.

La insulina NPH (o isofánica) es una preparación que contiene 0,5% de zinc y una cierta cantidad de protamina, formándose una combinación química cristalina e insoluble que se presenta en forma de suspensión, su acción empieza a los 60-90 minutos, su efecto máximo se alcanza de las dos a las ocho horas y su efecto dura de 18 a 24 horas.

Las suspensiones de insulina precipitadas con zinc, sin añadirle sustancia proteica, dan lugar a unas insulinas de acción prolongada, así se consiguen las denominadas insulinas lentas:

- a) Cuando la insulina cristalina se precipita con un exceso de zinc puede obtenerse un precipitado amorfo cuya suspensión denominada insulina zinc amorfa con partículas inferiores a 2 mm, tiene una acción algo más lenta y prolongada que la insulina rápida y recibe el nombre de insulina semilenta.
- b) Cuando de la misma forma que en caso anterior se obtiene un precipitado cristalizado con grandes cristales de 10 a 40 mm, se obtiene una insulina de acción prolongada o insulina ultralenta.
- c) Finalmente la mezcla de las dos anteriores en la proporción 30% de insulina zinc amorfa (semilenta) y 70% de insulina zinc cristalizada (ultralenta) da una insulina mixta denominada insulina lenta (Tabla 2).

La conservación de la insulina debe hacerce a 4 °C. La pérdida de actividad de la insulina correctamente conservada es muy escasa. Las insulinas simples pierden un 20% a los 3 años mientras que en las intermedias y prolongadas no se advierte pérdida de actividad. A medida que la temperatura de conservación aumenta la degradación es mayor. Cuando se conser-

van a 37 °C, a los 18 meses las insulinas ordinarias y lentas han perdido 50% de su actividad y la NPH alrededor del 15%.

En el campo de los sistemas de administración de la insulina existen hoy día plumas para la inyección de insulina, que han mejorado en gran medida la calidad de vida de los diabéticos. Este sistema rompe con el uso tradicional de la jeringuilla y el vial. La única manipulación que requiere por parte del enfermo es cargar el cartucho, fijar la dosis y efectuar la inyección. Dejando aparte la comodidad, este sistema evita problemas sociales al diabético al impedir que la gente le confunda con un drogadicto, factor sumamente importante desde el punto de vista psicológico<sup>(27)</sup>.

Las investigaciones en los sistemas de administración de insulina han dado lugar a la creación de una jeringa precargada. Este nuevo avance se basa en una idea sencilla: del mismo modo que un bolígrafo lleva una carga de tinta, este nuevo sistema inyector contiene en su interior una jeringa precargada con insulina. La insulina que contiene la jeringa puede durar de tres a siete días, según las necesidades de cada diabético. Para inyectar, el paciente sólo tiene que marcar la dosis correcta y apretar el botón situado en el extremo de la jeringa. Cuando se agota, simplemente se desecha.

La utilización de cartuchos de insulina para plumas y jeringas precargadas va en aumento creciente. Además de las plumas inyectoras, existen las bombas para la infusión continua de insulina, e incluso para administración subcutánea.

La adsorción de la insulina en las superficies de contenedores de soluciones intravenosas de infusión que la contengan, sean éstos de vidrio, PVC o plástico, así como en los equipos de infusión y filtros es un hecho demostrado. Algunas estimaciones indican que la cifra de 20 a 30% de insulina adsorbida es frecuente. El porcentaje relativo adsorbido es inversamente proporcional a la concentración de insulina<sup>(54)</sup>.

En el mercado nacional existen disponibles una serie de preparados de insulina algunos incluidos en la Tabla 2 y otros que son mezclas en diferentes proporciones de dos de ellos, con lo que se puede encontrar para las necesidades y tipo de dieta de cada paciente el preparado más idóneo y la dosificación más adecuada.

Finalmente queremos considerar el interés que la administración profiláctica de insulina en la diabetes gestacional puede tener para mejorar las perspectivas del neonato.

Tabla 2.- Tipos de preparados comercializados y acción de la insulina.

Tipo Insulina	Acción	Comienzo	Valor máximo	Duración
Zn cristalina, soluble, regular	Rápida	0,5-1 h	2-4 h	6-7 h
Lispro	Rápida	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h
Zn suspensión amorfa	Semilenta	0,5-1,5 h	5-10 h	12-15 h
NPH o Isofánica	Intermedia	1-1,5 h	2-8 h	18-24 h
Zn amorfa/cristalizada	Lenta	1,5-2,5 h	7-15 h	24 h
Zn cristalizada	Ultralenta	4-8 h	10-20 h	36 h
Zn protamina	Prolongada	4-8 h	14-20 h	36 h

#### 4.6.2. Agentes hipoglucemiantes orales

El descubrimiento de agentes hipoglucemiantes activos por vía oral fue accidental al observarse que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. El primer producto clínicamente útil para el tratamiento de la diabetes fue la carbutamida (1-butil-3-sulfonilurea). Actualmente se destacan dos grupos de sustancias con actividad hipoglucemiante oral utilizadas en el tratamiento de la LMNID, las sulfonilureas y las biguanidas.

Las sulfonilureas se dividen en dos grupos o generaciones de compuestos según los radicales sustituyentes de un núcleo central común. Pertenecen a la primera generación tolbutamida, clorpropamida, tolazamida y acetohexamida y a la segunda glibenclamida, glipizida y gliclazida. Todas ellas producen hipoglucemia por estimulación de la liberación de la insulina por las células del páncreas (mediante el cierre del canal de potasio) y aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona; pueden además estimular la secreción de somatostatina y disminuir la de glucagón<sup>(51)</sup>.

Las sulfonilureas se emplean para el control de la hiperglucemia en pacientes con LMNID que no logran un control apropiado con la dieta. En algunos pacientes hay que recurrir a una combinación de insulina y agentes hipoglucemiantes orales basada sobre el potencial de las sulfonilureas para incrementar la sensibilidad tisular a la insulina<sup>(52)</sup>, aunque la ventaja terapéutica de esta asociación es dudosa.

Las sulfonilureas, que fueron introducidas por Loubatieres en 1956, carecen de efecto antibacteriano, con excepción de la carbutamida, que es bacteriostática. Ex-

ceptuando la tolazamida, se absorben rápidamente en tractos altos del intestino delgado. Se fijan a las proteínas plasmáticas especialmente a la albúmina, pudiendo ser desplazadas por otros fármacos como los salicilatos, sulfonamidas, fenilbutazona, etc. En relación con su metabolismo la clorpropamida no se metaboliza, tiene una vida media de treinta y seis horas, se acumula en el organismo, y se elimina por vía urinaria en forma inalterada. La carbutamida sufre un proceso de acetilación en el grupo amino en posición 4, y la tolbutamina se oxida a nivel del grupo metilo, en posición 4, transformándose en carboxitolbutamida. La glibenclamida y glibornurida sufren un proceso de oxidación en el grupo metilo en posición 4. La acetohexamina sufre en el organismo un proceso de bioactivación y se transforma en 1-hidroxihexamida. La tolazamida se transforma en p-carboxitolazamida y 4-hidroxitolazamida. Los fármacos inalterados y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria.

Además de la acción hipoglucemiante tienen otras acciones:

- Inhiben la biosíntesis proteica.
- Tienen acción inotrópica positiva.
- Inhiben la agregación plaquetaria;
- Poseen acción antidiurética, demostrada principalmente para la clorpropamida que potencia los efectos de la hormona antidiurética.
- Las sulfonilureas favorecen la regeneración de las células beta de los islotes de Langerhans y producen hipertrofia de las mismas. Esta acción citotrófica fue descrita por Loubatieres (1956) en animales de experimentación, pero no se ha confirmado en el hombre.

Las acciones hipoglucemiante, inotrópica positiva, antiurética e inhibidora de la agregación plaquetaria, se deben posiblemente a su efecto inhibitor de fosfodiesterasa, con el consiguiente incremento de los niveles de 3'-5' AMP-cíclico en los islotes de Langerhans corazón, riñón y plaquetas. Su efecto hipoglucemiante es potenciado por los siguientes fármacos: etanol, guanetidina, inhibidores de monamino-oxidasa, fenilbutazona, salicilatos, sulfonamidas, beta adrenolíticos, cloranfenicol, etc.

Pueden dar lugar a efectos adversos, tales como hematológicos (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, crisis de porfiria), cutáneomucosos (exantema, fotosensibilización, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), digestivos (hiperclorhidria, ardor epigástrico, hemorragias digestivas, etc.), hepáticas (ictericia colostática transitoria, elevación de fosfatasas alcalinas, hiperbilirrubinemia), cardiovasculares: se ha descrito una mayor frecuencia de presentación de alteraciones cardiovasculares de enfermos tratados con sulfonilureas, en el momento actual este problema está sometido a revisión; nerviosos (disminución del umbral convulsivo en enfermos epilépticos, mayor frecuencia de presentación de polineuritis diabética, etc.); oculares: alteraciones de la acomodación que no precisan tratamiento; renales: con presentación de síndrome nefrótico que puede ser reversible si se retira la medicación a tiempo.

Pueden presentarse también efectos teratogénicos: éstos han sido demostrados en numerosos animales de experimentación aunque no se han descrito en el hombre.

Las sulfonilureas únicamente están indicadas en el tratamiento de la diabetes con reserva pancreática (diabetes presenil o del adulto) de grado moderado y siempre que no existan complicaciones tales como: infecciones, estrés, cetosis, gangrena, embarazo, operaciones quirúrgicas y, en definitiva diabetes complicada<sup>(46)</sup>. La tolbutamida puede utilizarse en la exploración de la función del páncreas endocrino.

Al utilizar las sulfonilureas deben tenerse precauciones; nunca se deben utilizar en el tratamiento de la diabetes insípida. Los resultados son menos brillantes que los proporcionados por los diuréticos tiazídicos, carbamazepina o clofibrato.

Las biguanidas derivan de la guanidina, producto resultante de sustituir el oxígeno de la urea por el radical imino (HN=); la unión de dos moléculas de

guanidina con pérdida de una de amoniaco conduce a las biguanidas. Actualmente se utilizan en terapéutica únicamente la fenformina, metformina y buformina.

Se absorben en trectos altos de intestino delgado, no se unen a las proteínas plasmáticas, su vida es muy corta (2-3 horas). Su mecanismo de acción no es bien conocido, se sabe que disminuyen la glucemia, suprimen la gluconeogénesis hepática, estimulan la glucólisis e inhiben la absorción de glucosa en el intestino<sup>(55)</sup>. No tienen acción sobre células beta. Sólo son activas cuando existe cierta secreción endógena de insulina y no inducen hipoglucemia en individuos normales. La metformina y buformina se eliminan por la orina en forma inalterada; la fenformina sufre un proceso de hidroxilación en posición en el anillo bencénico, conjugándose posteriormente con el ácido glucurónico.

Las biguanidas, a diferencia de las sulfonilureas, no estimulan la secreción de insulina y, sin embargo, son capaces de potenciar a la insulina endógena o exógena, estimular el consumo periférico de glucosa incrementando la glicólisis anaerobia, disminuyen el consumo de oxígeno, e inhiben la fosforilización oxidativa y la actividad de la enzima citocromooxidasa, disminuyen la tensión superficial, alteran la permeabilidad de la membrana celular y facilitan de esta forma la acción de la insulina. El incremento de la glicólisis anaerobia puede producir acidosis láctica. Además, las biguanidas dificultan la absorción intestinal de glucosa. Este efecto parece ser secundario a la disminución de la fosforilización oxidativa. Estos fármacos también inhiben la neoglucogénesis hepática y renal, así como las enzimas implicadas en las reacciones de ureogénesis y transaminación.

Las principales acciones de las biguanidas son las siguientes:

- a) Hipoglucemiante, debida a la potenciación de la insulina endógena o exógena.
- b) Fibrinolítica.
- c) Anoréxica.
- d) Disminución de la síntesis hepática de colesterol y ácidos grasos por inhibir el ciclo de Warburg-Lipman-Dickens de las pentosas y disminuir los niveles de NADPH, que es esencial para estas reacciones de síntesis.
- e) Antiurética de mecanismo desconocido.

Las biguanidas producen los siguientes efectos desfavorables:

Tabla 3. Farmacocinética y posología de los hipoglucemiantes orales.

Fármaco	t <sub>1/2</sub> (h)	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Duración efecto (h)
Tolbutamida	4-10	1-1,5 g	1-1,3 g	6-12
Clorpropamida	24-40	100-250 mg	100-500 mg	>60
Glibenclamida	10-16	2,5-5 mg	2,5-15 mg	>24
Glipizida	3-7	2,5-5 mg	2,5-30 mg	>24
Gliquidona	1-1,5	15-30 mg	15-120 mg	>24
Gliclazida	10-12	40-80 mg	40-320 mg	>24
Glimepirida	9	1 mg	1-4 mg	>24
Fenformina	2-3	1-1,5 g	0,5-3,5 g	12-24
Metformina	11	25-50 mg	25-150 mg	12-24
Buformina	5-7	100-200 mg	100-300 mg	12-24
Repaglinida	1	0,5 mg	4 mg	4

- trastornos digestivos: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico en la boca, dolor abdominal, etc.;
- fibrinolisis;
- hipoglucemia, que suele ser excepcional;
- acidosis láctica secundaria al incremento de la glicólisis anaerobia, que se corrige con la administración de bicarbonato sódico y no de lactato;
- astenia y pérdida de peso;
- trastornos en la absorción digestiva de vitamina B<sub>12</sub>.

Las biguanidas no se utilizan nunca solas, sino asociadas a la insulina en la diabetes juvenil de difícil regulación, o a las sulfonilureas en la diabetes del obeso, donde son muy útiles por inhibir la lipogénesis. Las dos biguanidas más utilizadas en clínica actualmente son metformina (dimetilbiguanida) y buformina (butibiguanida). Que están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática o cardiovascular. La fenformina se usó ampliamente hasta que se retiró del mercado en algunos países por sus efectos.

#### 4.6.3 Otros fármacos hipoglucemiantes orales

Se incluyen<sup>(38)</sup>:

- Meglitinidas: repaglinida. Deriva del ácido benzoico.

Presenta el mismo mecanismo de acción que las sulfonilureas.

- Fármacos sensibilizadores de la insulina: tiazolidinodionas. Recientemente se ha comercializado la rosiglitazona. Dichos fármacos contrarrestan la resistencia a la acción de la insulina.
- Inhibidores de las disacaridasas: acarbosa y miglitol.
- Inhibidores de la aldosa reductasa: sorbinilo, statil, tolrestat y alrestatina.

En la Tabla 3 se indican los principales preparados y sus pautas habituales, aunque es preciso tener en cuenta siempre que la dosificación debe ser rigurosamente individualizada.

#### 4.6.4. Glucagón

El glucagón es una hormona descubierta por Collip en 1923 al tratar de purificar la insulina de la que era un contaminante. Ya desde los comienzos de la era insulínica se venían observando hiperglucemias paradójicas con ciertas insulinas que quedaron explicadas cuando se descubrió el glucagón y se conocieron sus acciones.

El glucagón tiene un papel fisiológico en la regulación del metabolismo de la glucosa y los cuerpos cetónicos. Produce hiperglucemia por incrementar la glucogenólisis hepática y la neoglucogénesis a partir de aminoáci-

dos y piruvato; ambos efectos dependen de la formación de 3'-5' AMP cíclico. A nivel periférico el glucagón no inhibe la captación de glucosa por el músculo, e incluso puede estar incrementada por la acción del glucagón que es capaz de incrementar el consumo de oxígeno muscular. Se administra por vía parenteral ya que por boca es inactivo, y lo poco que podría absorberse se destruye a nivel hepático; es un polipéptido cuya vida media es inferior a 10 minutos.

Se ha demostrado que *in vitro* estimula la lipólisis incrementando la liberación de ácidos grasos libres plasmáticos; sin embargo *in vivo* disminuye la concentración plasmática de triglicéridos y ácidos grasos por favorecer su degradación en hígado y músculo. Esta hormona favorece la oxidación de los ácidos grasos a cuerpos cetónicos actuando sobre el hígado. El glucagón a dosis altas aumenta el catabolismo proteico; aumenta la liberación de aminoácidos del músculo a la sangre no apreciándose aumento de la tasa plasmática de éstos debido a que son metabolizados por el hígado; también favorece las reacciones de aminación y transaminación necesarias para la neoglucogénesis.

Produce hipocalcemia por favorecer la liberación de calcitonina. Ocasionalmente puede producir hiperpotasemia pasajera. El glucagón en presencia de tiroxina y glucocorticoides incrementa el metabolismo basal y aumenta el consumo de oxígeno muscular. Posee un efecto inotrópico y cronotrópico positivos que comienzan alrededor de tres minutos después del momento de su administración intravenosa alcanzando su intensidad máxima a los 5 ó 7 minutos y que persiste durante 10 ó 15 minutos; por ello puede utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva aunque se considera una indicación controvertida. Ocasionalmente potencia la acción hipotrombinémica de los anticoagulantes dicumarínicos. Cuando el glucagón actúa sobre la hipófisis estimula la secreción de catecolaminas. Tiene una acción diurética fugaz cuyo mecanismo no ha sido aclarado.

Tras la administración de glucagón pueden presentarse los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, atonía intestinal, reacciones alérgicas, hipotensión, taquicardia por liberación de catecolaminas, hipoglucemia por liberación de insulina.

El glucagón se utiliza como hiperglucemiante en el tratamiento de la hipoglucemia insulínica a dosis de 2 mg cada 20 minutos; se aplica fundamentalmente para interrumpir el coma insulínico. Su valor como hiperglucemiante sin embargo es limitado por su acción cor-

ta y porque, en algunos casos, puede no ser adecuado su uso si las reservas hepáticas de glucógeno están agotadas. Puede emplearse en psiquiatría como tratamiento de las formas de esquizofrenia resistentes a psicofármacos y al electro-shock.

Como ya se ha comentado tiene aplicación en la insuficiencia cardíaca congestiva mejorando los enfermos que no responden a ninguna otra terapéutica; la dosis a administrar en esta patología pueden ser de 5 mg cada 4 horas por vía endovenosa o de 1 a 4 mg cada hora. En la pancreatitis aguda alivia el dolor y reduce los niveles hemáticos de amilasa.

El glucagón se emplea en una serie de pruebas funcionales tales como: el test diagnóstico de feocromocitoma, insulínoma, estudio de glucogenolisis hepática en cirróticos, test de Mitche para el diagnóstico de la secreción de hormona de crecimiento. Se utiliza también en radiología por sus efectos inhibidores sobre la musculatura lisa intestinal y su acción relajante que facilita el examen radiológico del tracto gastrointestinal<sup>(51)</sup>. Tiene una indicación importante en las hipoglicemias por déficit de glucagón descritas éstas tanto en el adulto como en el recién nacido<sup>(52)</sup>. Se encuentra en el mercado en ampollas de 1 mg.

#### 4.7. Otros territorios endocrinos

De los péptidos gastrointestinales de naturaleza hormonal, algunos no tienen interés en terapéutica en la actualidad, como ocurre con motilina, neurotensina, GIP.

Para evaluar los problemas secretores gástricos se ha utilizado la histamina, sin embargo la gastrina y sus análogos producen menos efectos colaterales, concretamente se utiliza un péptido que es un fragmento de la gastrina y tiene la misma actividad: se trata de la pentagastrina, pentapéptido sintético que se utiliza para el estudio diagnóstico de la función gástrica mediante inyección subcutánea de 6 mcg/kg.

La somatostatina inhibe la secreción de hormona de crecimiento, pero además tiene una acción inhibidora de la mayor parte de las secreciones gastrointestinales, incluyendo gastrina, secretina, colecistoquinina, jugo gástrico y secreción pancreática tanto exocrina como endocrina. Se utiliza en hemorragias agudas del tracto gastrointestinal superior.

Asimismo la somatostatina es capaz de reducir significativamente la masa de sangre circulante por el área esplácnica, sin determinar variaciones apreciables en la

presión arterial sistémica<sup>(56)</sup>. Sus efectos son fugaces, siendo su semivida biológica de cuatro minutos<sup>(57)</sup> y la duración de acción de treinta a cuarenta minutos, administrada por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Diversos autores han referido su utilidad en el tratamiento de la hemorragia por ruptura de varices esofágicas<sup>(58)</sup> siendo ésta su principal indicación. También ha resultado eficaz en las fistulas biliares<sup>(59)</sup> y en las pancreatitis<sup>(60)</sup>. Por lo que respecta a su utilización en la hemorragia digestiva alta (HDA), los resultados no han sido tan concluyentes<sup>(61)</sup>, aunque según Sánchez-Rodríguez<sup>(62)</sup> la somatostatina se muestra a su vez más eficaz que la ranitidina y la cimetidina.

La somatostatina puede administrarse lentamente por infusión venosa a razón de 3,5 mcg/kg/h diluida en solución salina estéril apirógena e isotónica. Una pauta de administración más actual consiste en la administración de 200 mcg de somatostatina en bolo seguido de 250 mcg cada hora durante 72 horas en infusión. Una vez controlada la hemorragia, deberá continuarse con el tratamiento durante 48/72 horas a fin de evitar una posible recidiva. La duración total del tratamiento no deberá superar las 120 horas.

La somatostatina posee otras acciones, parte de ellas en fase de estudio, como: tratamiento de detención o enlentecimiento del crecimiento en personas con pronóstico de excesiva talla; en procesos cancerosos para controlar los síntomas de estos pacientes e incluso en casos de existencia de metástasis para tratar de detener su crecimiento; en procesos de patologías hipofisarias en casos de acromegalia; posee un potente efecto analgésico; puede administrarse por vía intraventricular, intratecal y epidural; se considera que es tan efectiva como la morfina actuando por mecanismos diferentes a ésta, si bien su acción no se antagoniza con naloxona<sup>(63)</sup>.

La colecistoquinina sintética se encuentra comercializada en algunos países para uso clínico en colecistografía ya que tiene la propiedad de estimular la contracción de la vesícula biliar. Del mismo modo la secretina se utiliza para valorar la función pancreática. En esta indicación algunas veces se utiliza una combinación de ambos preparados hormonales<sup>(25)</sup>.

La utilización de hormonas tímica en terapéutica está en fase de estudio, actualmente se han aislado y secuenciado diversos péptidos de pequeño tamaño que se utilizan en plan experimental para madurar células T inmaduras y aumentar la respuesta inmunitaria.

## 5 ALTERACIONES INDUCIDAS POR FÁRMACOS

En el presente apartado se incluyen tanto las alteraciones endocrinas producidas por medicamentos implicados en la terapéutica hormonal como las alteraciones que se producen en el sistema endocrino tras la administración de otros grupos de medicamentos. Se han soslayado los efectos adversos debido a la idiosincrasia del paciente (formación de anticuerpos, etc.) y reacciones alérgicas.

### 5.1. Alteraciones por medicamentos implicados en la terapia hormonal

#### 5.1.1. ACTH

La toxicidad de la ACTH se debe, fundamentalmente a un aumento de la secreción de adrenocorticoides. Contrariamente a la atrofia adrenocortical que se produce al administrar corticoides, la administración de ACTH induce hiperplasia adrenocortical por su efecto estimulante, a pesar de lo cual una supresión brusca de esta hormona puede dar lugar a síntomas de hipopituitarismo.

Como resultado del efecto estimulante de mineralcorticoides y andrógenos debido a la administración de ACTH se produce una mayor retención de sodio, alcalosis, hipokalemia, siendo estos efectos más notorios que cuando se administran los análogos sintéticos. La administración de ACTH aumenta la excreción de calcio y puede provocar hipocalcemia e hipofosfatemia.

Se ha observado también efectos diabéticos producidos por un aumento de la secreción de glucocorticoides, con hiperglucemia y aparición de diabetes mellitus en pacientes con predisposición a dicha enfermedad. Del mismo modo pueden aparecer alteraciones tales como atrofia cutánea, osteoporosis y trastornos gastrointestinales pero con menor frecuencia de aparición e intensidad que tras la administración de glucocorticoides; sin embargo la aparición de efectos androgénicos adversos tales como hirsutismo o amenorrea aparecen con mayor frecuencia si la hormona administrada es ACTH junto a glucocorticoides<sup>(64-66)</sup>.

#### 5.1.2. Somatotropina

Los efectos adversos tras la administración de esta hormona son raros a corto plazo. Un tratamiento ex-

cesivo tiene el riesgo de inducir gigantismo hipofisario o acromegalia, asociados con mortalidad y morbilidad significativas aunque estas aparecen con niveles sostenidos de hormona de crecimiento más altas que los conseguidos con dosis de reemplazamiento.

Como consecuencia del tratamiento con hormona del crecimiento en la infancia es posible que puedan manifestarse diabetes y enfermedad cardiovascular, después de años de su administración; por ello debe tenerse precaución, en el caso de que se estudie su administración a pacientes diabéticos. También se ha observado la posibilidad de aparición de hipotiroidismo durante el tratamiento con GH<sup>(67, 68)</sup>.

### 5.1.3. Gonadotropinas LH, FSH, HCG

La administración de gonadotropinas puede producir una hiper-estimulación ovárica dosis-dependiente y, por ello, un aumento moderado del volumen ovárico acompañado de molestias abdominales e incluso, en manifestación severa, rotura ovárica y hemorragia intraperitoneal. Tras su administración puede aparecer ascitis, oliguria, hipotensión y tromboembolismo arterial; asimismo existe el riesgo de embarazos múltiples en pacientes tratadas con esta terapia.

Tras la administración de HCG se han descrito efectos adversos tales como fatiga, dolor de cabeza, irritabilidad, cansancio, depresión y ginecomastia. Está contraindicada en pacientes con pubertad precoz, carcinoma de próstata y otras neoplasias andrógeno-dependientes, así como durante el embarazo y en pacientes con asma, migraña y enfermedades cardiovasculares y renales. En los tratamientos conjuntos de LH y FSH se ponen de manifiesto comportamiento agresivo, dolor de cabeza y dolor en el lugar de la inyección<sup>(65-67, 69)</sup>.

### 5.1.4. Hormonas antiidiuréticas

#### *Desmopresina*

Sus efectos adversos son escasos. A dosis elevadas puede aumentar la presión sanguínea y pueden aparecer cefaleas, efectos que disminuyen al bajar las dosis o la frecuencia de administración sin que sea necesario llegar a la supresión del tratamiento. Debido a su vía de administración, intranasal, a dosis usuales puede aparecer congestión nasal, epistaxis, y rinitis, aunque son raras estas manifestaciones.

#### *Lipresina*

De efectos similares a la desmopresina aunque puede producir calambres abdominales. Produce los mismos efectos sobre la mucosa nasal que el compuesto anterior pudiendo producir también ulceración de la mucosa nasal. Si se administra a dosis elevadas por vía nasal puede originar constricción arterial coronaria e hipertensión, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

#### *Vasopresina*

A dosis bajas la vasopresina no presenta efectos adversos o éstos son poco frecuentes y moderados, aunque aumentan en frecuencia e intensidad al aumentar la dosis administrada y son similares a los descritos para desmopresina y lipresina.

Sus efectos más importantes son los causados por su acción sobre la circulación coronaria, por lo que no debe administrarse a pacientes con enfermedad vascular especialmente si padecen cardiopatía isquémica. En caso de absoluta necesidad deberán administrarse con grandes precauciones solamente a la dosis necesaria para controlar la diabetes insípida (D.I.) e instaurar un tratamiento estableciendo un riguroso control ante el riesgo de aparición de isquemia miocárdica. Tras la administración de grandes dosis de vasopresina se ha descrito vasoconstricción periférica (palidez facial tras la inyección) y muy rara vez aparición de gangrena. Con la administración de tanato de vasopresina se ha descrito aparición de abscesos estériles y dolor abdominal<sup>(65, 67, 70, 71)</sup>.

### 5.1.5. Aminoglutetimida

Debido a que suprime la síntesis de glucocorticoides, cuando se administra a pacientes con carcinoma de mama habrá que instaurar una terapia complementaria con glucocorticoides. Puede producir hiponatremia, hiperkalemia, hipotensión y vértigo, en cuyo caso se recomienda administrar un mineralcorticoide. Es necesario controlar periódicamente el cuadro hemático, el equilibrio electrolítico y la función tiroidea. Este fármaco puede disminuir los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales, antiidiuréticos orales y dexametasona<sup>(3, 38)</sup>.

### 5.1.6. Mitotano

El mitotano inhibe la corteza adrenal y en los tratamientos con este fármaco puede aparecer insu-

ficiencia adrenal que también requerirá una terapia de reemplazamiento con corticosteroides<sup>(3,38)</sup>.

### 5.1.7. *Metirapona*

La administración de este fármaco está contraindicada en caso de insuficiencia corticosuprarrenal o hipopituitarismo. Puede interactuar con medicamentos anticonvulsivantes, psicótropos y anti-tiroideos<sup>(3,38)</sup>.

### 5.1.8. *Lisurida*

En pacientes con trastornos graves de la circulación periférica y en insuficiencia coronaria está contraindicada su administración, mientras que en el caso de pacientes sicóticos hay que realizar una evaluación beneficio/riesgo antes de tomar la decisión de su administración. El efecto de la lisurida puede estar disminuido por la acción de neurolépticos y otros antagonistas de la dopamina y deplecionantes de dopamina del sistema nervioso central<sup>(3,38)</sup>.

### 5.1.9. *Bromocriptina*

La acción inhibitoria de la prolactina producida por la bromocriptina puede ser inhibida por la administración concomitante de determinados psicofármacos; del mismo modo este fármaco puede potenciar la acción de las sustancias hipotensoras. Cuando se administran simultáneamente eritromicina y bromocriptina se encuentran niveles plasmáticos de esta última más elevados de los que cabría esperar<sup>(3,67)</sup>.

### 5.1.10. *Cabergolina*

Está contraindicada en pacientes con historial de psicosis puerperal y en casos de preeclampsia e hipertensión postparto. Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y tratamiento concomitante con fármacos hipotensores<sup>(67)</sup>.

### 5.1.11. *Diuréticos: tiazidas, amilorida*

Los diuréticos tiazídicos pueden causar numerosas alteraciones metabólicas como hiperglucemia y glucosuria en pacientes diabéticos, hiperuricemia y alteraciones en el balance electrolítico. La adminis-

tración de amilorida en pacientes ancianos, en pacientes diabéticos, y en aquellos que tienen disminuida la función renal puede originar hiperkalemia. Se trata de un diurético ahorrador de potasio; debe dosificarse cuidadosamente en pacientes que puedan presentar acidosis en diabetes mellitus y en los que tienen disminuidas sus funciones hepática o renal<sup>(3,38)</sup>.

### 5.1.12. *Clorpropamida*

Las sulfonilureas y particularmente la clorpropamida pueden inducir, aunque con poca frecuencia, un síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SIADH) caracterizado por retención de agua, hiponatremia y síntomas a nivel de sistema nervioso central. La hipoglucemia que producen todos los fármacos hipoglucemiantes puede resultar muy grave con clorpropamida. Hay que citar además, que existen numerosos medicamentos que interactúan con las sulfonilureas<sup>(3,38)</sup>.

### 5.1.13. *Clofibrato*

El clofibrato es un hipolipemiente que activa la lipoproteínlipasa y mediante esta acción reduce selectivamente los niveles de triglicéridos. Se usa también en el tratamiento de la diabetes insípida neurógena. Los efectos adversos más destacables son: litiasis biliar y miositis (potenciada por el uso concomitante de estatinas)<sup>(38,67)</sup>.

### 5.1.14. *Corticosteroides*

Las alteraciones más graves pueden ser consecuencia de una supresión brusca o del uso continuado de grandes dosis:

#### *Alteraciones electrolíticas y de fluidos*

Se manifiesta una retención de sodio y agua con aparición de edema e hipertensión. Aumenta la depleción de potasio con posible alcalosis hipokalémica, así como la de calcio, hipocalcemia. Se puede producir fallo cardiaco congestivo en pacientes susceptibles.

#### *Efectos cardiovasculares*

Se ha asociado con la terapia corticosteroidea tromboembolismo, tromboflebitis, arritmias cardiacas, aterosclerosis y alteraciones en el electrocardiograma.

*Efectos musculoesqueléticos*

Como consecuencia del aumento del catabolismo proteico puede aparecer debilidad muscular, miopatía esteroidea, rotura de tendones, osteoporosis y fracturas espontáneas.

*Efectos gastrointestinales*

Los efectos más frecuentes son náuseas, vómitos, modificación del apetito y del peso, distensión abdominal, pancreatitis y esofagitis ulcerativa. Los corticosteroides se han visto relacionados con el desarrollo, reactivación, perforación, hemorragia y retraso en la cicatrización de la úlcera, aunque la asociación entre corticoterapia y úlcus péptico es controvertida.

*Efectos neurológicos*

La administración de corticoides puede inducir la aparición de cefaleas, vértigo, insomnio, neuritis y parestesias, cambios en el estado de ánimo y psicosis. Asociado a la supresión brusca de la terapia glucocorticoidea, se ha observado un aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri).

*Efectos endocrinológicos*

En tratamientos prolongados pueden producir hiperglucemia, glucosuria, manifestación de diabetes mellitus latente y disminución de la tolerancia a hidratos de carbono, amenorrea y otras alteraciones menstruales, hipercorticismos, desarrollo del síndrome de Cushing y modificación de la movilidad y número de espermatozoides en líquido seminal. También puede aparecer inhibición del crecimiento en niños y balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico.

*Insuficiencia adrenocortical secundaria*

Tienen un efecto inhibitorio de la secreción de corticotrofina por el lóbulo anterior de la hipófisis con la consecuente atrofia de la corteza adrenal, que puede aparecer con tratamientos prolongados y con la supresión brusca del tratamiento.

*Otros efectos*

Oculares como cataratas subcapsulares, fundamentalmente en niños, exoftalmos, glaucoma, y ocasionalmente daño en el nervio óptico. Aumento de la susceptibilidad a infecciones<sup>(64,65,66,72)</sup>.

**5.1.15. Andrógenos**

La virilización, una consecuencia de su actividad fisiológica será un efecto no deseado en función de la situación en que se use. Tal es el caso de cierre precoz epifisario en niños de ambos sexos, unidos a virilización precoz o efectos virilizantes en la mujer adulta (hirsutismo, acné, hipertrofia de clitoris, etc.). La utilización de andrógenos durante el embarazo provoca una masculinización del feto de sexo femenino.

El uso continuado de andrógenos provoca la inhibición de la secreción de gonadotropina, que junto con la conversión de los andrógenos en estrógenos produce una disminución del tamaño testicular y una reducción de la producción espermática, siendo frecuente la azospermia, propiedades comunes a los ésteres de testosterona así como del resto de andrógenos sintéticos.

Todos los efectos anteriores pueden persistir bastante tiempo después de suspender el medicamento, sobre todo con los ésteres de nandrolona. El efecto secundario feminizante más frecuente en varones es la ginecomastia.

En el curso del tratamiento con andrógenos, sobre todo con los derivados 17-a alquilados, es frecuente la aparición de alteraciones de la función hepática tales como retención de la bromosulfatadina, ictericia, hepatitis colestática, etc. Este efecto es dosis dependiente y generalmente revierte al interrumpir el tratamiento. Otras enfermedades hepáticas más graves son peliosis hepática y hepatomas. Otros efectos descritos son poliglobulia, apnea del sueño, retención de sodio, hiperlipidemia, descenso de las HDL, tolerancia normal de la glucosa, así como trastornos del comportamiento. Se han descrito alteraciones de algunas pruebas de laboratorio tales como función hepática y tiroidea, colesterol y hematocrito<sup>(73,74)</sup>.

**5.1.16. Estrógenos, progesterona y anticonceptivos orales**

Los efectos adversos más graves que pueden aparecer por la administración de compuestos estrogénicos se deben a alteraciones tromboembólicas y a su potencial poder tumorigénico.

La utilización de estrógenos está asociada a un incremento del riesgo de sufrir alteraciones tromboembólicas y trombóticas. Se ha descrito tromboflebitis, hemorragias subaracnoideas, y oclusión coronaria, así

como trombosis retiniana y mesentérica en pacientes tratadas con anticonceptivos. Con dosis elevadas de estrógenos combinados se aumenta el riesgo de infarto de miocardio no mortal, embolismo pulmonar y tromboembolismo. Aunque pocas veces es clínicamente importante, también puede aparecer hipertensión como resultante de la retención de sodio y agua secundaria al aumento de la concentración circulante de renina y angiotensina. Del mismo modo se ha detectado una elevación de la concentración de triglicéridos, pero sin establecer su importancia clínica.

En pacientes con carcinoma metastásico de mama la administración de estrógenos puede causar hipercalcemia grave. La utilización de anticonceptivos que contienen estrógenos ha causado carcinomas vaginales, uterinos y tal vez mamaros. Asimismo, se han asociado a la aparición de tumores hepáticos. La aparición de hepatomas benignos generalmente remite cuando se interrumpe el tratamiento con anticonceptivos. Del mismo modo no es infrecuente la aparición de ictericia colestática, formas hepáticas de porfiria y deficiencias de folato. También se han descrito náuseas y a dosis mayores, vómitos y diarreas, que se relacionan con alteraciones del apetito y del peso.

Otras alteraciones descritas son efectos dermatológicos como cloasma, melasma, eritema y fotosensibilidad, o genitourinarios con alteraciones del flujo menstrual, amenorrea o síndrome similar al premenstrual. Rara vez puede presentarse hirsutismo o alopecia. Finalmente cabe destacar la posibilidad de un aumento de la incidencia de candidiasis vaginal, intolerancia a las lentes de contacto y síndromes del sistema nervioso central tales como jaquecas y depresión, así como alteraciones de la libido, corea, aumento de la tensión mamaria, galactorrea y un aumento del riesgo de aparición de colelitiasis. Es frecuente la aparición de asma con el uso prolongado a estos medicamentos.

Los trastornos cardiovasculares observados por los anticonceptivos orales, pueden ser el resultado de la alteración de los factores de coagulación (aumento de los factores VII, VIII, IX y X), de las lipoproteínas, de la tolerancia a la glucosa y de la presión arterial. La preparación de dosis reducidas disminuye el riesgo, pero no lo anula. Los efectos sobre la presión arterial, infarto de miocardio y sistema cardiovascular están relacionados con la cantidad de progesterona del anticonceptivo. La administración de progesterona puede producir modificación del peso, del apetito, edema, exantema alérgico o urticaria, melasma, cloasma, acné, depresión mental,

cambios en la libido, alteración del flujo menstrual, hemorragias vaginales o amenorrea y ginecomastia.

Se ha detectado alteración de la función hepática con hepatitis, obstrucción biliar o tumores hepáticos; además debe considerarse la posibilidad de aparición de tromboembolismo. Usado como test de diagnóstico hormonal en el embarazo se ha asociado a un incremento de malformaciones congénitas<sup>(65-67, 75-77)</sup>.

#### 5.1.17. Agentes tiroideos y antitiroideos

Las alteraciones de los agentes que contienen hormonas tiroideas aparecen generalmente como consecuencia de sobredosificación y se manifiestan con los síntomas de un hipertiroidismo (pérdida de peso, aumento del apetito, nerviosismo, palpitaciones, diarrea, calambres abdominales, sudación, taquicardia, aumento de la presión sanguínea, angina de pecho, arritmias cardíacas, temblor, dolor de cabeza, insomnio, fiebre e irregularidades menstruales). En casos graves las complicaciones pueden precipitar descompensación, arritmia y fallo cardíaco con posible muerte secundaria a éste<sup>(65,66)</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes de los agentes antitiroideos, (carbimazol, metimazol y propiltiouracilo) incluyen alteraciones digestivas, dolor de cabeza y exantema cutáneo. También se ha descrito la aparición de fiebre, artralgia, vasculitis, hepatitis y alopecia. La reacción adversa más grave descrita es la agranulocitosis, aunque se citan en menor intensidad trombocitopenia, leucopenia y anemia aplásica. Se señala la aparición de sensibilidad cruzada entre estos medicamentos<sup>(66)</sup>.

#### 5.1.18. Calcitonina

Las alteraciones producidas por la administración de calcitonina son poco frecuentes y moderadas, aunque en algunos casos pueden aparecer efectos adversos graves que obligan a suspender el tratamiento. En el tracto gastrointestinal pueden aparecer náuseas transitorias, con o sin vómitos, que generalmente desaparecen a lo largo del tratamiento, así como anorexia, diarrea, dolor abdominal, malestar epigástrico y alteraciones del gusto. Otros efectos pueden ser dolor de cabeza, escalofríos, debilidad, mareos y congestión nasal. Es común la aparición de rubefacción y enrojecimiento de las extremidades después de la administración que suele desaparecer o disminuir a lo largo del tratamiento. También se ha descrito adormecimiento de las palmas de

las manos y de las plantas de los pies y edemas en estos últimos. La administración subcutánea o intramuscular de la calcitonina de salmón puede producir una reacción inflamatoria<sup>(65,67)</sup>.

### 5.1.19. Insulinas

Las reacciones alérgicas a la insulina son muy infrecuentes, pueden aparecer de forma localizada o generalizada. Las reacciones están relacionadas directamente con la sensibilidad a la molécula de insulina y son menos frecuentes con insulinas purificadas que con las convencionales. Las insulinas humana y porcina son menos antigénicas que la bovina. En el caso de las insulinas humanas, la aparición de este tipo de reacciones sólo se ha detectado si había existido un tratamiento previo con otras de origen animal o bien si el paciente presentó previamente reacciones de hipersensibilidad.

La administración subcutánea de insulina puede inducir lipoatrofia o lipohiperatrofia. La lipoatrofia se debe a un fenómeno inmune, ocurre con mayor frecuencia con las menos purificadas, puede revertir mediante la inyección de insulina animal purificada o humana en la zona afectada. La lipohiperatrofia aparece como respuesta lipogénica del tejido, con desarrollo de grasa subcutánea en zonas de inyección repetida de insulina. Se evita modificando el punto de inyección sin olvidar que la absorción puede modificarse por esta razón.

La aparición de resistencia aguda o crónica al tratamiento por diversas causas, tales como obesidad, embarazo, infección, causas inmunológicas, etc..., puede disminuir o desaparecer tras un periodo de supresión o mediante el cambio de insulina bovina por porcina o mejor aun utilizando las preparaciones purificadas.

La manifestación de hipoglucemia con síntomas derivados de un aumento de actividad simpaticomimética, puede ser precipitada por dosis excesivas de insulina, o por cambio de insulina de diferente procedencia, entre otras causas. Si no se trata esta hipoglucemia puede dar lugar a convulsiones y coma, que no deben confundirse con el coma hiperglucémico. Una hiperinsulinemia crónica origina una hipoglucemia inicial que induce la liberación de glucagón, catecolaminas, corticoides adrenales y hormona de crecimiento. Estas hormonas antagonizan la insulina y aparece una hiper-

glucemia de rebote. Se debe disminuir la dosis y monitorizar la concentración en sangre y orina.

De una manera transitoria puede aparecer presbiopía o visión borrosa y edema periférico en fase inicial que desaparece con la administración continuada de insulina<sup>(65,66)</sup>.

### 5.1.20. Glucagón

El glucagón es generalmente bien tolerado siendo poco frecuente la aparición de efectos adversos, aunque se producen con la administración de dosis usuales. Las manifestaciones más habituales son náuseas y vómitos que dependen de la dosis, que suelen producirse más por la hipoglucemia que por el mismo glucagón. Se han descrito en algunos casos reacciones de hipersensibilidad e hipokalemia<sup>(65,66)</sup>.

## 5.2. Efectos de los medicamentos sobre las funciones endocrinas

Ante la imposibilidad de revisar todos los efectos documentados de cada fármaco sobre la actividad endocrina, se indican en este apartado las influencias endocrinas más significativas de medicamentos comúnmente prescritos y no señalados hasta ahora:

- a) La secreción de G.H. se incrementa por la administración de dopamina y antiparkinsonianos en individuos sanos, pero en acromegálicos la dopamina, así como sus agonistas levodopa y bromocriptina, la disminuyen. La acetilcolina aumenta dicha secreción y, por ello, sus antagonistas la disminuyen.
- b) Hiperprolactinemia inducida por fármacos: dado el papel central de la dopamina en el control de la secreción de prolactina, tanto los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos como los que deplecionan la dopamina en el SNC, son capaces de inducir hiperprolactinemia. Ambos tipos de fármacos son ampliamente usados en clínica, produciendo frecuentemente un síndrome de amenorrea y/o galactorrea. Entre estos fármacos se encuentran:
  - Agentes que bloquean los receptores dopaminérgicos (fenotiazinas, butiferas, benzamidas).
  - Agentes que deplecionan el SNC de dopamina (reserpina y alfametildopa).
  - Antihistamínicos H<sub>2</sub>, antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas.

- c) ADH: diversos fármacos provocan síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) tales como clorpropamida, carbamazepina, clofibrato, vincristina, antidepresivos tricíclicos, sulfonilureas, anestésicos, barbitúricos, difenilhidantoína, así como etanol y nicotina.
- d) Se ha asociado la aparición de hipercalcemia e hiperparatiroidismo con la administración de sales de litio y de furosemida (ésta última en neonatos). La liberación de parathormona se estimula por catecolaminas b-adrenérgicas, dopamina, secretina y prostaglandina E<sub>1</sub>, ya que activan la adenilciclase y dan lugar a concentraciones elevadas de AMP cíclico. Por el contrario, el calcio, las catecolaminas (b-adrenérgicas y prostaglandina F<sub>2a</sub>) inhiben la liberación de parathormona por inhibir la acumulación de AMP cíclico en las células paratiroides. Otros medicamentos que tienen efecto inhibitorio son la vimblastina, la colchicina y el probenecid.
- e) Entre los fármacos que alteran la función tiroidea podemos citar tionamidas, tiouracilo, perclorato potásico y yodo que pueden inducir hipotiroidismo. Asimismo el litio puede alterar también la función tiroidea y los b-bloqueantes alteran los resultados del test de función tiroidea. Entre los agentes bociógenos destacan carbimazol, metamizol, propiltiuracilo, metiltiuracilo, aminoglutetimida, percloratos, etionamidas, resorcinol, cobalto, litio, yodo, yodopirina.
- f) La causa más frecuente de hiperaldosteronismo secundario con hipertensión es el tratamiento con diuréticos. En cuanto a hipoadosteronismo y atrogénico se ha asociado con tratamiento con heparina subcutánea.
- g) La administración de levodopa altera el ritmo circadiano del cortisol.
- h) Una de las causas más frecuentes del síndrome de Cushing producido por fármacos es la administración de corticoides de forma mantenida y a dosis altas. La enfermedad de Addison por causa atrogénica es poco frecuente siendo los citotóxicos y los bloqueadores de la esteroidogénesis (metopirona y aminoglutetimida) los fármacos implicados en este caso.
- i) Además de la propia administración exógena de insulina y el tratamiento prolongado con sulfonilureas, existen varios agentes farmacológicos que se han citado como causas de hipoglucemia: sulfonamidas, cloranfenicol, oxitetraciclina, salicilatos, fenilbutazona, deri-

vados cumarínicos, probenecid, haloperidol, clorpromazina, propoxifeno, esteroides anabólicos e inhibidores de la monoaminoxidasa. El mecanismo de acción de la hipoglucemia puede ser una potenciación de la acción de las sulfonilureas y de la insulina en pacientes diabéticos y en sujetos no diabéticos; algunos de estos agentes pueden actuar al interferir con la gluconeogénesis. Los b-bloqueantes producen hipoglucemia probablemente debida al bloqueo adrenérgico que afecta la lipólisis y la producción hepática de glucosa. El efecto contrario, hiperglucemia, puede aparecer con la administración de fármacos como antidepresivos tricíclicos, litio, simpaticomiméticos, clonidina, fenotiazinas, diuréticos, xantinas y diltiazem.

- j) La administración crónica de narcóticos se ha asociado a disminuciones sensibles de la secreción de LH y testosterona en el hombre, al parecer debido a un efecto primario de los opiáceos sobre las células hipotalámicas. Los narcóticos también reducen la secreción de cortisol y estimulación de prolactina.

En cuanto a los fármacos que pueden producir una alteración sexual destaca el efecto de los antidepresivos tricíclicos, diuréticos, reserpina, anticonvulsivantes y betabloqueantes que producen una disminución de la función sexual. Con benzodiazepinas y nifedipina se pueden manifestar irregularidades menstruales y tensión premenstrual. La digoxina puede modificar las concentraciones séricas, elevando la de estrógenos y disminuyendo la de LH, así como la concentración plasmática de testosterona en el hombre. El ketoconazol es un antifúngico que inhibe la síntesis de corticoides y andrógenos al inhibir la C17-20 desmolasa, la colesterol desmolasa y las 11 y 18 hidroxilasas; por ello, ocasionalmente provoca ginecomastia, impotencia y oligospermia. La espirolactona frecuentemente puede producir mastalgia, ginecomastia, amenorrea y metrorragia y, más raramente, puede provocar hirsutismo e impotencia sexual.

Los agentes antineoplásicos pueden producir supresión de la función testicular y ovárica, con amenorrea e inhibición de la espermatogénesis. Los agentes alquilantes son los más tóxicos para los testículos produciendo aplasia con oligospermia o azoospermia y elevando la concentración de FSH. Las concentraciones de testosterona son habitualmente normales, pero los valores de LH son a veces elevados.

El metotrexato parece ser menos tóxico. Los agentes antineoplásicos en la mujer pueden producir pérdida de la libido, síntomas menopáusicos, anovulación, oligomenorrea o amenorrea. Como en el caso anterior los agentes alquilantes son los más tóxicos, pero también es importante la acción de busulfán, clorambucilo y ciclofosfamida<sup>(78,79)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wilson JD. Estudio del paciente con trastornos endocrinos y metabólicos. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. 1998; 2233-41.
- Litter M. Farmacología experimental y clínica. Buenos aires: El Ateneo, 7ª ed., 1986.
- Froesch ER. Secreción Interna. En: Bühlman AA, Froesch ER. Fisiopatología. Barcelona: Ed. Médica y Técnica SA. 1983; 255-308.
- Jara A. Endocrinología. Madrid: Ed. Panamericana. 2001.
- Stern N, Tuck ML. Corteza suprarrenal e hipertensión mineralcorticoide. En: Lavin N. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona: Salvat Ed., 1989; 127-157.
- Carlson HE. Enfermedades de la hipófisis anterior. En: Lavin N. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona. Salvat Ed., 1989; 57-77.
- Schrier RW, Leaf A. Effect of hormones on water, sodium, chloride, and potassium metabolism. En: Williams RH. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 7th Ed, 1985; 37-53.
- Foz M. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Farreras y Rozman. Medicina Interna (Vol. II). Barcelona: Ed Doyma, 12ª ed., 1993.
- Rodríguez P, Moreno B. Síndrome de Cushing. Medicine 1985; 36: 1497-1505.
- Moreno B, Rodríguez P. Trastornos congénitos de la esteroidogénesis (hiperplasia suprarrenal congénita). Medicine 1985; 36:1506-1513.
- Ortega R, Pato I. Insuficiencia suprarrenal. Medicine 1985; 36:1514-1522.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
- American Association for Clinical Chemistry. Endocrinology and Metabolism Continuing Education and Quality Control Program. Washington, 1982.
- Mahes VB, Greenblatt RB. Hirsutism and Virilism: Pathogenesis, Diagnosis and Management. Boston: Wright, PSG, 1983.
- Pardridge WM, Gorski RA, Lippe BM, et al. Androgens and sexual behavior. Ann Inter Med 1982; 87:238-239.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. Hormonal Studies and Physical Maturation in Adolescent Gynecomastia. The Journal of Pediatrics 1990; 116 (3):450-455.
- Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone calcitonin and the calciferols. En: Williams RH. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 7ª ed., 1985; 130-138.
- Brickman AS. Trastornos del metabolismo mineral en adultos. En: Lavin N. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona. Salvat Ed., 1989; 327-357.
- Van Dop C, Bourne HR. Pseudohypoparathyroidism. Annu Rev Med 1983; 34:259-266.
- Ingbar SH, Woeber KA. The thyroid gland. En: Williams RH. Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 7ª ed. 1985; 117-128.
- Hershman JM. Hipotiroidismo e hipertiroidismo. En: Lavin. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona. Salvat Ed. 1989; 435-452.
- Wolf PD. Transient painless tiroiditis with hyperthyroidism: A variant of lymphocytic tiroiditis. Endocrin Rev 1980; 1:411-414.
- Chopra IJ, Solomon DH. Pathogenesis of hyperthyroidism. Annu Rev Med 1983; 34:267-275.
- Fradkin JE, Wolf J. Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine 1983; 62:1-6.
- Figuerola D. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Farreras y Rozman. Medicina Interna (Vol II). Barcelona. Ed. Doyma, 12ª ed., 1993.
- Nerup J, Lernmark A. Autoimmunity in diabetes mellitus. Am J Med 1981; 70:135-138.
- Mortensen C. Aspectos clínicos del control personal de la glucosa en sangre. Educación Diabetológica Profesional 1991; 1(3):31-33.
- Davidson MB. Hipoglucemia en los adultos. En: Lavin N. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona. Salvat Ed., 1989; 543-562.
- Wals JH. Gastrointestinal hormones and peptides. En Johnson LR: Physiology of the gastrointestinal tract. New York Raven Ed. 1981;786- 791.
- Ament ME. Hormonas peptídicas gastrointestinales. En: Lavin N. Endocrinología y Metabolismo. Barcelona. Salvat Ed., 1989; 755-768.

31. Frick PG. Sistema Inmunológico. En: Bühlmann AA, Froesch ER: Fisiopatología. Barcelona. Editorial Medicina y Técnica S.A. 1983;161-163.
32. Gallart J, Vives J. Inmunología. Órganos y células del sistema inmunitario. En: Farreras y Rozman. Medicina Interna. Barcelona. Ed. Doyma, 12ª ed., 1993.
33. Hernández M. Hormona de crecimiento y patrón de crecimiento humano. *Endocrinología* 1991; 38 (supl 1):1-6.
34. Sánchez Franco F. Estado actual del tratamiento con hormona de crecimiento. *Endocrinología* 1991; 38 (supl 1):42-49.
35. Crosignani IM, Ferrari C, Linzì A, et al. Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: A study with bromocriptine, metergoline, and lisuride. *Fertil Steril* 1982; 37: 61-64.
36. Goth A. Farmacología Médica. Barcelona. Ed. Doyma, 1984; 509.
37. Young MC, Hughes IA. Response to Treatment of Congenital Adrenal Hiperplasia in Infancy. *Archives on Disease in childhood* 1990; 65(4):441-444.
38. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª ed. Salvat-Masson, 1997.
39. López-Vidriero E, Rodríguez FJ, Pato I. Fisiopatología de la aldosterona. Hipermineralcorticismos. *Medicine* 1985; 36:1523-1532.
40. Velasco A, Benet JV. Parathormona, calcitonina, difosfonatos. *P. Farmacología* 1992; 25:21-28.
41. Porte D, Halter JB. El páncreas endocrino y la diabetes mellitus. En: Williams RH. Tratado de Endocrinología Madrid. Interamericana 53ª ed, 1984; 774-915.
42. Aloja JF, Cohn SH, Vaswani A, et al. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1985; 78:95-100.
43. Matsumoto AM, Bremner WJ. Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man: *J Clin Endocrinol* 1984; 58:609-614.
44. Skarin G, Nillius SJ, Wibell L, et al. Chronic pulsatile low dose GnRH therapy for induction of testosterone production and spermatogenesis in a man with secondary hipogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:723-726.
45. Cutler GB, Hoffmann AR, Swendorf RS, et al. Therapeutic applications of luteinizing-hormone-releasing hormone and its analogs. *Ann Intern Med* 1985; 102:643-657.
46. Velasco A, Benet J. Hormonas pancreáticas. Anti-diabéticos orales. *P. Farmacología* 1992; 26: 13-28.
47. Farwell AP, Braverman LE. Fármacos tiroideos y antitiroideos. En Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana 9ª ed. 1996.
48. Brogden RN, Heel RC. Human Insulin: A review of its biological activity, pharmacokinetics an therapeutic use. *Drugs* 1987; 34:350-371.
49. Martínez H, Escrivá J, Ramírez I, et al. Aspectos biofarmacéuticos de las insulinas: Insulinas humanas. *Revista AEFH* 1986; 10 (2):141-147.
50. Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, et al. Prophylactic Insulin in the Management of Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 75 (6):960-964.
51. Kahn CR, Shechter Y. Insulina, agentes hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endocrino. En: Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Ed. Panamericana 8ª ed., 1991; 1415-1445.
52. Lewitt MS, Yu VK, Rennie GC, et al. Effects of combined insulin-sulfonilurea therapy in the tipe II patients. *Diabetes care* 1989; 12: 379-383.
53. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 1987; 36:632-640.
54. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Houston: ASHP 11ª ed, 2001.
55. Ensinek JW, Williams RH. Trastornos que causan hipoglucemia. En: Williams RH. Tratado de Endocrinología. Madrid: Interamericana 5ª ed. 1984; 918-952.
56. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-525.
57. Gómez-Pan A, Hall R. Somatostatin (Growth hormone release inhibiting hormone). *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6 (1):181-200.
58. Flati GC. Sonda de Sengstaken y somatostatina en el tratamiento del enfermo con hipertensión portal. En: Cuadernos Serono Santander, 21 de junio de 1985; 31-41.
59. Hillenbrand E. Behandlung einer gallefistel mit somatostatin. *Chirurg* 1982; 53:802-803.
60. Limberg G, Kammerell B. Somatostatin therapy of acute pancreatitis. *Pathology* 1980; 8:735-736.
61. Antonioli A, Gandolfo M, Rigo GP, et al. Somatostatin and cimetidine in the control of acute apper

- gastrointestinal bleeding. *Hepato-Gastroenterol* 1986; 33:71-81.
62. Sánchez-Rodríguez A. Somatostatina en el tratamiento de la HDA. En: Cuadernos Serono. Santander, 21 de junio 1985; 58-69.
63. Parfitt K ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press 29ª ed, 2001.
64. Shimmer BP, Parker KL. Hormona suprarrenocorticotrófica, esteroides suprarrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y los efectos de las hormonas suprarrenocorticales. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª ed. 1996.
65. AHSF Drug Information. American Society of Hospital Pharmacist. Bethesda (M.D.), 2001.
66. Parfitt K ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press 29 Ed, 2001.
67. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2001. Madrid, 2001.
68. Uso de la hormona de crecimiento humana (somatotropina). Información terapéutica de la S.S. 1990; 14 (4): 85-86. [Traducción del Drug and Therapeutic Bulletin 1989; 27 (25)].
69. Ascoli M, Segaloff DL. Hormonas adenohipofisarias y sus factores liberadores hipotalámicos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª ed. 1996.
70. Jackson EK. Vasopresina y factores que afectan la conservación renal del agua. En: Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana 9ª Ed. 1996.
71. Rakel RE. Terapéutica de Conn. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 1989.
72. Hormonas. En: Kastrup EK, Olin BR, Connell SI, Hebel SK edit. Drug Facts and Comparisons. Facts and Comparisons Division St. Louis. Missouri 1989; 360-374.
73. Andrógenos. Información terapéutica de la S.S. 1989; 13 (6): 113-114.
74. Wilson JD. Andrógenos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª ed. 1996.
75. Williams CL, Stancel GM. Estrógenos y Progestágenos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana 9ª ed. 1996.
76. Hormonas. En: Kastrup EK, Olin ER, Connell SI, Hebel SK edit. Drug Facts and Comparisons 1989. Facts and Comparisons Division St. Louis. Missouri 1989; 274-276.
77. Ministerio de Sanidad y Consumo. CINIME. Anticonceptivos orales. Ficha transparencia nº 11, 1988.
78. Williams RH, editor. Tratado de endocrinología. Madrid, 5ª ed. 1984.
79. Endocrinología y Metabolismo. Tratado de Medicina Interna. 4ª Ed. Medicine, 1985, (I, II, III, IV), nº 33, 35, 36, 37.