



MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO VOL. 1

Autores:

Galo Marcelo Uvidia Cepeda
Génesis Michelle Jami Suárez
Stephanie Dennisse Castillo Zambrano
Génesis Leonor Barba Carrillo
Angie Nicole Gamboa Zamora



Manual de Endocrinología y Metabolismo Vol. 1

Manual de Endocrinología y Metabolismo Vol. 1

Galo Marcelo Uvidia Cepeda

Génesis Michelle Jami Suárez

Stephanie Denisse Castillo Zambrano

Génesis Leonor Barba Carrillo

Angie Nicole Gamboa Zamora

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-627-77-3

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-627-77-3>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Junio 2023

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	4
Prólogo	5
Cambios Endocrinos en el Embarazo	6
Galo Marcelo Uvidia Cepeda	6
Hipertensión Arterial Endocrina	17
Génesis Michelle Jami Suárez	17
Bocio Difuso no Tóxico, Trastornos Tiroideos Nodulares y Neoplasias Malignas de Tiroides	30
Stephanie Denisse Castillo Zambrano	30
Enfermedad de Cushing	60
Génesis Leonor Barba Carrillo	60
Hormonas Gastrointestinales y Tumores Endocrinos del Intestino	77
Angie Nicole Gamboa Zamora	77

Prólogo

La presente obra es el resultado del esfuerzo conjunto de un grupo de profesionales de la medicina que han querido presentar a la comunidad científica de Ecuador y el mundo un tratado sistemático y organizado de patologías que suelen encontrarse en los servicios de atención primaria y que todo médico general debe conocer.

Cambios Endocrinos en el Embarazo

Galo Marcelo Uvidia Cepeda

Médico Especialista en Medicina Familiar y

Comunitaria EsPOCH

Médico De la Clínica Salvatore

El impacto del embarazo sobre el sistema endocrino es profundo y comienza muy pronto con la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG) desde el trofoblasto en el momento de la implantación.

Desarrollo placentario

El desarrollo placentario temprano crea un microambiente celular, molecular, bioquímico, reológico y otros que es susceptible a factores ambientales de su entorno celular, factores maternos internos y externos, factores fetales, inmunológicos, genéticos, epigenéticos, que a medida que transcurre la gestación pueden ocasionar significativos cambios fisiopatológicos que llevan a un mal resultado gestacional. Este conocimiento debe ser necesario para quienes tratamos gestantes de riesgo alto y bajo de morbimortalidad. Por lo tanto, comprender el desarrollo placentario temprano resulta fundamental para entender mecanismos fisiopatológicos de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), pérdida gestacional temprana, entre otros.(1)

Una vez que el trofoblasto se ha unido al endometrio durante la ventana de implantación de 6 a 10 días

después de la ovulación, el embrión invade el endometrio a través de un proceso complejo en el que participan metaloproteinasas de la matriz y se produce la diferenciación del trofotodermo en citotrofoblastos o sincitiotrofoblastos. Los sincitiotrofoblastos son células multinucleadas formadas por la fusión de citotrofoblastos. Los citotrofoblastos forman una columna de células que invaden el endometrio, forman las vellosidades de anclaje y entran en la vasculatura materna, reemplazando más adelante la capa endotelial de las arteriolas espirales del endometrio y del miometrio por una capa de citotrofoblastos (trofoblastos vasculares). Este proceso convierte los vasos uterinos de poco volumen y alta resistencia en vasos de gran volumen y baja resistencia, que son esenciales para el crecimiento de la placenta y el feto. En el sitio de implantación, las células endometriales pasan por un proceso de decidualización, ampliación y aumento de su actividad metabólica, con una mayor producción de inhibidores tisulares o de metaloproteinasa, proteínas de la matriz extracelular, citocinas y factores del

crecimiento que regulan la extensión de la invasión del trofoblasto e influyen en la función trofoblástica. (2)



Figura 1. Blastocisto humano en el día 5 de la fecundación. El blastocisto tiene un gran espacio lleno de fluido (Blastocelo) rodeado de una capa delgada de epitelio escamoso (Trofoblasto).

Adaptaciones maternas al embarazo

Las adaptaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas durante el embarazo son profundas. Muchos de estos notables cambios comienzan poco después de la fecundación y continúan durante toda la gestación; la mayor parte ocurre como respuesta a estímulos fisiológicos provenientes del feto y la placenta. (3)

Adaptaciones fisiológicas

Se espera que el peso aumente en cierta medida durante el embarazo, y es previsible que las mujeres con sobrepeso y obesidad ganen menos peso que las mujeres normales o de bajo peso. La ganancia excesiva de peso gestacional se ha asociado a una serie de resultados adversos neonatales y maternos. Debido a esta relación y a la creciente prevalencia de la obesidad entre las mujeres en edad fértil, el Institute of Medicine (IOM) ha recomendado una serie de directrices actualizadas con respecto al aumento de peso durante el embarazo basadas en el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo. (4)

Durante el embarazo se producen numerosos cambios en el metabolismo materno para asegurar que el feto tiene un aporte constante de combustible metabólico durante su desarrollo en el útero. Estos cambios comprenden hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, aumento de los lípidos en el plasma y un transporte más eficaz de los aminoácidos plasmáticos. Como resultado de estas alteraciones, las necesidades maternas de energía se

cubren predominantemente por la lipólisis, lo que permite que la glucosa y otros hidratos de carbono abastezcan las necesidades energéticas del feto. Este cambio en la utilización del combustible materno puede ser conceptualizado como una inanición acelerada. Aunque hay hidratos de carbono fácilmente disponibles en la circulación materna, la resistencia a la insulina reduce la entrada de la glucosa en las células maternas, lo que limita el uso de los hidratos de carbono para obtener energía. Para compensarlo, las células cambian hacia el metabolismo de los lípidos para obtener energía, produciendo concentraciones de cetonas similares a las que se observan después de un ayuno prolongado. También se cree que el aumento de los valores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) maternas que se produce durante el embarazo es el principal suministro de colesterol para la producción de las hormonas esteroideas en la placenta, ya que aquí la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa es muy baja, por lo que la capacidad para producir colesterol a partir del acetato in situ es limitada. (5)

Hormona del crecimiento placentario

La hormona del crecimiento placentario (PGH) es secretada por el sincitiotrofoblasto, y se encuentra en la circulación materna desde la sexta semana de gestación, e influencia al paso de nutrientes a través de la placenta. La hormona ejerce su efecto por mecanismos autocrinos y paracrinos regulados a través del factor de crecimiento de la insulina I (IGF-1), existiendo una correlación positiva entre el peso al nacer y el valor de PGH en embarazos de mujeres sanas, mientras que en embarazos de mujeres diabéticas suelen a disminuir dichos niveles; hay que recordar que es en el tercer trimestre donde se empiezan a presentar los problemas de resistencia a la insulina en el embarazo. (6)

Endocrinología del embarazo y el parto

Así como sucede con la progesterona, durante la gestación hay un incremento importante en la producción de estrógenos, pero el tipo de estrógenos secretados difiere de los producidos normalmente en el ovario, predominando la secreción de estriol, estrógeno considerado débil en cuanto a su actividad biológica.

La concentración de estriol aumenta a lo largo de la gestación y varía desde aproximadamente 2 mg diarios en la semana 26 hasta 35 o 45 mg diarios en el embarazo a término. Se encuentran niveles elevados de estriol tanto en el líquido amniótico como en la circulación materna. En el suero materno su concentración es de 8 a 13 ng/dl.

En el ovario la síntesis de estrógenos se hace por aromatización de precursores androgénicos. De igual manera en la placenta esto es posible, gracias a que posee una cantidad importante de la enzima necesaria, la aromatasa (P450 arom). Pero para la síntesis de andrógenos se requiere de la 17 hidroxilación y la actividad de 17,20 desmolasa, ambas mediadas por la enzima P450c17 y de ella hay muy poca cantidad en la placenta. (7)

Uso de hormonas placentarias en la detección genética

Las pruebas bioquímicas modernas de detección del síndrome de Down, otras aneuploidías y los trastornos genéticos menos frecuentes dependen en gran medida de

la evaluación de las hormonas y otras proteínas producidas por la placenta. Por ejemplo, las concentraciones maternas de hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) se combinan con una medición de la translucencia nucal fetal para la detección en el primer trimestre. En general, los valores de la hCG son más altos en los embarazos afectados por el síndrome de Down y más bajos en los afectados por la trisomía 18 que en los embarazos euploides. Las concentraciones de PAPP-A son más bajas en los embarazos afectados por las aneuploidías frecuentes (es decir, el síndrome de Down, la trisomía 13, la trisomía 18) que en los embarazos euploides. (8)

Hormona del crecimiento placentario

La hormona del crecimiento placentario (PGH) es secretada por el sincitiotrofoblasto, y se encuentra en la circulación materna desde la semana sexta de gestación, e influencia al paso de nutrientes a través de la placenta.(9)

Bibliografía

1. Desarrollo placentario - Google Search [Internet]. www.google.com. [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=Desarrollo+placentario&rlz=1C5CHFA_enEC1009EC1009&oq=Desarrollo+placentario&aqs=chrome..69i57j0i512l8.453j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
2. Función de la placenta [Internet]. Sanitas. Disponible en: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/embarazo-maternidad/mi-embarazo/funcion-placenta.html>
3. Fisiología materna | Williams. Obstetricia, 24e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. accessmedicina.mhmedical.com. [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1525&ionid=100455582#:~:text=Las%20adaptaciones%20anatom%C3%B3micas%2C%20fisiol%C3%B3gicas%20y>
4. Adaptaciones bioquímicas: Los metabolitos secundarios [Internet]. Avance y Perspectiva. 2018 [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/adaptaciones-bioquimicas-los-metabolitos-secundarios/>
5. Editorial: Metabolismo en el Embarazo entre lo Clásico y lo Actual [Internet]. encolombia.com. 2015 [cited 2022 Aug 15]. Disponible en:

- <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/ginecologia/vol-503/obstetricia50399editorial/>
6. Rodríguez-Cortés YM, Mendieta-Zerón H. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. *Revista de Medicina e Investigación* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Jan 30];2(1):28–34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-la-placenta-como-organo-endocrino-S221431061530025X>
 7. Endocrinología del Embarazo y de la Lactancia [Internet]. *encolombia.com*. 2013 [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/tensiometro-virtual/endocrinologia/#:~:text=As%C3%AD%20como%20sucede%20con%20la>
 8. Las hormonas del embarazo - Cuestión de Genes % [Internet]. *Cuestión de Genes*. 2021. Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/es/descubre-hormonas-embarazo/>
 9. Karolicki H. CONFERENCIA CLINICO-FARMACOLOGICA Endocrinología de la Placenta. Esto explicaría *Act Méd Cost* [Internet]. 22(3):1979–1305. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/v22n31979/art10.pdf>

Hipertensión Arterial Endocrina

Génesis Michelle Jami Suárez

Médico en Universidad Especialidades Espiritu

Santo

Médico en Centro Médico Altius

Hay al menos 14 trastornos endocrinos en los que la hipertensión puede ser la presentación clínica inicial.

Causas endocrinas de hipertensión

Causas dependientes de las glándulas suprarrenales

Feocromocitoma
Aldosteronismo primario
Hiperdesoxicorticosteronismo
 Hiperplasia suprarrenal congénita
 Deficiencia de 11 β -hidroxilasa
 Deficiencia de 17 α -hidroxilasa
 Tumor productor de desoxicorticosterona
Resistencia primaria al cortisol
Síndrome de Cushing

Deficiencia de EAM/11 β -HSD

Genética
 EAM de tipo 1
 EAM de tipo 2
Adquirida
 Ingesta de regaliz o carbenoxolona (EAM de tipo 1)
 Síndrome de Cushing (EAM de tipo 2)

Causas dependientes de la tiroides

Hipotiroidismo
Hipertiroidismo

Causas dependientes de calcio/paratiroides

Hiperparatiroidismo

Causas dependientes de la hipófisis

Acromegalia
Síndrome de Cushing

Médula suprarrenal y catecolaminas

Localizada a ambos lados al interior de las glándulas suprarrenales, la médula se encarga de sintetizar y

segregar epinefrina (80%) y norepinefrina. La primera actúa básicamente como hormona, mientras que la segunda lo hace en el sistema nervioso como neurotransmisor, pero por tener niveles sanguíneos más altos que los de la epinefrina, también ejerce una función hormonal.

En las células blanco, estas catecolaminas se ligan a los receptores adrenérgicos donde inducen los mismos efectos que causa la estimulación de los nervios simpáticos. Las catecolaminas, compuestos fenólicos dihidroxilados, se sintetizan principalmente en las terminaciones de los nervios simpáticos, en la medula suprarrenal, el cerebro y en general en las células de las crestas neurales. Además de las dos mencionadas, está la dopamina.(1)

Feocromocitoma y paraganglioma

Los tumores secretores de catecolaminas desarrollados a partir de células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos se designan, respectivamente, como feocromocitomas y paragangliomas secretores de

catecolaminas. Dado que ambos tienen presentaciones clínicas similares y se tratan mediante abordajes semejantes, numerosos médicos emplean el término feocromocitoma para aludir tanto a los que la paciente original y su familia presentaban neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (habitualmente consignada con sus siglas inglesas, MEN2). (2)

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, en el que la renina escinde el decapeptido angiotensina I (AGI) del dominio N-terminal del angiotensinógeno. El riñón es el único sitio conocido en donde la prorrenina es convertida en renina y la única fuente de renina plasmática. El hígado es el lugar más importante de expresión del gen del angiotensinógeno, pero el RNAm del angiotensinógeno se expresa en varios lugares extrahepáticos, incluidos el cerebro, grandes arterias, el riñón, tejido adiposo y el corazón. Se ha estimado que más del 85% de la angiotensina I se forma dentro de los tejidos, más que en

el plasma. Hasta ahora no hay pruebas de que la síntesis local de angiotensinógeno afecte a la velocidad de formación de angiotensina I en los tejidos. Una vez obtenida la AGI a partir del angiotensinógeno por la acción de la renina, es convertida proteolíticamente en angiotensina II (AGII) por la ECA, principalmente a nivel pulmonar. Sin embargo, ahora se sabe que muchos tejidos, incluidos vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro son capaces también de generar en forma local AGII a través de vías no dependientes de la ECA (vías no-ECA) como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G, (teniendo como sustrato la angiotensina I) y a través de la vía de catepsina, tonina y activador del plasminógeno (teniendo como sustrato el angiotensinógeno).(3)

Aldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por una hiperproducción de aldosterona por la glándula suprarrenal, con supresión de la actividad de la renina plasmática, lo que condiciona HTA, hipopotasemia e

hipokalemia. Es más frecuente en mujeres entre los 30 y 50 años. (4)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los paragangliomas varían extensamente en cuanto a su presentación, pueden ser asintomáticos o con manifestaciones mínimas o dar origen a síntomas catastróficos que amenazan la vida de los pacientes. Puede afirmarse que uno de cada 10 pacientes es asintomático; este grupo sin síntomas es más aparente en los pacientes con un incidentaloma adrenal o en aquellos investigados durante un tamizaje familiar para feocromocitoma.

Como típico, la triada clásica de cefalea opresiva, sudoración profusa y palpitaciones que ocurren en crisis, de varios minutos a una hora de duración, sugiere el diagnóstico de paraganglioma. (5)

Otras formas de exceso o efecto de los mineralocorticoides

Estos diagnósticos deben considerarse cuando la PAC y la PRA son bajas en pacientes con hipertensión e hipopotasemia.

Hiperdesoxicorticosteronismo

A. **Hiperplasia suprarrenal congénita.** La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) se origina por defectos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal que dan lugar a secreción deficiente de cortisol. La falta de efecto inhibitorio por el cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis produce una acumulación de precursores de cortisol impulsada por ACTH en posición proximal a la deficiencia enzimática. Una deficiencia de 11β -hidroxilasa (CYP11B) o 17α -hidroxilasa (CYP17) causa hipertensión e hipopotasemia debido a hipersecreción del mineralocorticoide DOC. El efecto mineralocorticoide de las concentraciones circulantes aumentadas de DOC también

disminuye la PRA y la secreción de aldosterona. Estos defectos tienen herencia autosómica recesiva, y típicamente se diagnostican durante la niñez. Empero, se ha mostrado que los defectos enzimáticos parciales causan hipersecreción en adultos.

- **Deficiencia de 11 β -hidroxilasa.** Alrededor de 5% de los casos de CAH se debe a deficiencia de 11 β -hidroxilasa; la prevalencia en caucásicos es de 1 en 100 000. Se han descrito más de 40 mutaciones en CYP11B1, el gen que codifica para la 11 β -hidroxilasa. Hay prevalencia aumentada entre judíos sefarditas de Marruecos, lo cual es sugestivo de un efecto de fundador. La conversión alterada de DOC en corticosterona da por resultado concentraciones altas de DOC, 11-desoxicortisol y andrógenos suprarrenales.
- **Deficiencia de 17 α -hidroxilasa.** La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una causa rara de CAH. La 17 α -hidroxilasa es esencial para la síntesis de cortisol y de hormonas gonadales, y la deficiencia da por resultado producción

disminuida de cortisol y hormonas sexuales. Los varones 46,XY genéticos se presentan con pseudohermafroditismo o como mujeres fenotípicas, y las mujeres 46,XX se presentan con amenorrea primaria.

- A. Tumor productor de desoxicorticosterona Los tumores suprarrenales productores de DOC por lo general son grandes y malignos. Algunos de ellos secretan andrógenos y estrógenos además de DOC, lo que puede causar virilización en mujeres y feminización en varones. Una concentración plasmática alta de DOC o urinaria de tetrahydrodesoxicorticosterona, y un tumor suprarrenal grande observado en la CT, confirman el diagnóstico. La secreción de aldosterona en estos pacientes suele estar suprimida. El tratamiento óptimo es la extirpación quirúrgica completa.
- B. Resistencia primaria al cortisol La secreción de cortisol y las concentraciones plasmáticas de cortisol, aumentadas, sin evidencia de síndrome de Cushing, se encuentran en pacientes con

resistencia primaria al cortisol (o resistencia a glucocorticoide), un raro síndrome familiar. La resistencia a cortisol lleva a incrementos de la secreción de ACTH que, a su vez, aumenta la producción suprarrenal de esteroide. El síndrome se caracteriza por alcalosis hipopotasémica, hipertensión, concentración plasmática aumentada de DOC, así como de cortisol, e incremento de la secreción de andrógeno suprarrenal.

Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide

El exceso aparente de mineralocorticoide tipo 1 (AME) es el resultado de actividad alterada de la enzima microsómica 11β -HSD2, que en circunstancias normales desactiva el cortisol en los riñones al convertirlo en cortisona. El cortisol puede ser un mineralocorticoide potente, y como resultado de la deficiencia de enzima, se acumulan concentraciones altas de cortisol en los riñones. Así, la 11β -HSD2 normalmente excluye glucocorticoides fisiológicos del receptor de mineralocorticoide no selectivo al convertirlos en el

compuesto 11-ceto inactivo, cortisona. El perfil de metabolitos de cortisol-cortisona urinarios anormal característico que se observa en el exceso aparente de mineralocorticoide refleja decremento de la actividad de 11β -HSD2 (proporción entre cortisol y cortisona aumentada 10 veces desde lo normal). (6)

Tratamiento

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia a la cirugía son del 98-100% y dependen en buena medida de la destreza y la experiencia del endocrinólogo, el cirujano endocrino y el equipo de anestesiólogos. El efecto adverso postoperatorio más frecuente es la hipertensión prolongada. La cuidadosa preparación farmacológica preoperatoria es esencial para el éxito terapéutico. La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son benignos y susceptibles de resección completa, que suele curar la hipertensión. (7)

Bibliografía

1. encolombia.com. Fisiología de la Médula Suprarrenal [Internet]. encolombia.com. 2013 [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/tensio metro-virtual/fisiologia-de-la-medula-suprarrenal/>
2. Feocromocitoma y paraganglioma—Versión para pacientes - NCI [Internet]. www.cancer.gov. [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/feocromocitoma#:~:text=El%20feocromocitoma%20y%20el%20paraganglioma>
3. Santeliz Contra H, Romano Estrada L, González Chávez A, Hernández Y Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial Artemisa medigraphic en línea [Internet]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2008/h081d.pdf>
4. Peña Ibáñez P, García Pérez A, Sánchez Ortiz P. Hiperaldosteronismo Primario. Revista Clínica de Medicina de Familia [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2022 Aug 15];3(3):235–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300016#:~:text=Introducci%C3%B3n-
5. M AO. Hipertensión arterial en entidades endocrinas. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes &

Metabolismo [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2022 Aug 15];5(3):19–27. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/430/571>

6. Hipertensión endocrina | Greenspan. Endocrinología básica y clínica, 9e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. accessmedicina.mhmedical.com. [cited 2022 Aug 15]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1497&ionid=92781382#1119299190>
7. Capítulo 30 HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA [Internet]. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/cap30.pdf>

**Bocio Difuso no Tóxico, Trastornos
Tiroideos Nodulares y Neoplasias
Malignas de Tiroides**

Stephanie Denisse Castillo Zambrano

Médico en Universidad Especialidades Espiritu
Santo

Médico Residente en Hospital Efrén Jurado

Definición

El término bocio se refiere al crecimiento de la glándula tiroidea, los bocios pueden ser difusos o nodulares y pueden estar acompañados con una producción normal, disminuida o aumentada de hormona tiroidea.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente y se encuentra durante la exploración física en el 3-7% de los adultos. Con técnicas más sensibles como la ecografía se pueden detectar hasta en más del 50% de los adultos, y la mayoría mide menos de 1 cm de diámetro. Los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples y funcionales o no funcionales. (1)

Epidemiología

Para definir la epidemiología de este trastorno hay que dividir la población según la zona y según la presencia de bocio endémico (por deficiencia de yodo), bocio esporádico y bocio multinodular. En el caso del primero la frecuencia varía según la zona que se estudie, la prevalencia de bocio en zonas sin déficit yódico es del 4 al 7% con predominio de la mujer (de 7 a 13 por cada 1 hombre). Si existe déficit de yodo la frecuencia es aún

mayor y la prevalencia puede llegar a ser del 30% o incluso superior. (2)

La nodularidad del tejido tiroideo es extremadamente común. En Alemania en un área de deficiencia relativa de yodo, 96278 ultrasonidos de detección encontraron nódulos tiroideos o bocio en el 33% de los hombres y en el 32% de las mujeres, nódulos >de 1 cm se encontraron en el 11.9% de la población. La prevalencia de bocio multinodular aumentó con la edad de 2,7 a 2,0 % en mujeres y hombres de 26-30 años, a 18.0 y 14.5% en mujeres y hombres mayores de 55 años. Por lo tanto, mientras muchos nódulos se detectan clínicamente por su tamaño o posición anterior en el cuello, la mayoría de nódulos no se reconocen clínicamente. (3)

Bocio difuso no tóxico y bocio multinodular no tóxico

Definición

Es el agrandamiento de la glándula tiroides que no tiene relación con procesos inflamatorios, autoinmunes, neoplasias, hipotiroidismo o hipertiroidismo. Se divide según su morfología en difuso y multinodular. El aumento difuso de la glándula suele evolucionar con el

tiempo en la aparición de nódulos, por lo que en muchos casos ambas entidades no son más que el desarrollo evolutivo del mismo trastorno. (2)

Fisiopatología

Se ha aceptado el efecto bociógeno del déficit de aporte de yodo y la consiguiente estimulación de la TSH como el proceso fisiopatológico más común del bocio (bocio endémico cuando afecta >5% población), a este tipo de bocio se le denomina *bocio endémico*, sin embargo, en muchos otros casos esta no es la causa sobre todo en regiones donde la ingesta de yodo es suficiente para mantener un correcto funcionamiento de la tiroides a esto se le denomina *bocio esporádico*. Otros factores intervienen también en la formación de bocio, como son el factor crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I), el epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF). La formación de nódulos se explica por la presencia de heterogeneidad en las células foliculares con respuestas individuales diferentes a los distintos factores que estimulan su crecimiento. (2)

Etiología

- Deficiencia de yodo.
- Desconocida (bocio esporádico).
- Ingestión de bociógenos (mandioca, yuca, repollo, coliflor, soja, nueces, maní, colchicina).
- Defectos hereditarios de la biosíntesis hormonal.(1)

Clínica

Depende del tamaño del bocio, la mayoría de bocio crecen lentamente por lo cual una gran cantidad de pacientes son asintomáticos y clínicamente eutiroideos. Los pacientes con bocio prolongado pueden desarrollar síntomas obstructivos debido a la compresión progresiva de la tráquea, esto se expresa con la presencia de disnea de esfuerzo, tos, disfagia, ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente, parálisis del nervio frénico, síndrome de Horner y puede contribuir a la presencia de apnea obstructiva del sueño. (4)

La mayoría de bocios multinodulares se encuentran asintomáticos y eutiroideos. El bocio multinodular suele demorar varios años en producir síntomas y cuando estos

aparecen suelen provocan síntomas compresivos como dificultad para tragar, dificultad respiratoria o pletora, pero esto no es frecuente. El dolor repentino y la disfonía en un bocio multinodular nos debe hacer sospechar la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. (1)

Diagnóstico

La tiroides y las estructuras del cuello deben analizarse cuidadosamente, se recomienda palpar la tiroides desde el frente del paciente, para que los puntos de referencia como el cartílago cricoides, y los músculos esternocleidomastoideos sean visibles. El istmo se encuentra justo por debajo del cartílago cricoides. Los pulgares se ubican oblicuamente entre el esternocleidomastoideo y la tráquea, comprimiendo el tejido tiroideo sobre la superficie traqueal. Es útil hacer tragar al paciente un sorbo de agua antes y durante la palpación con el fin de observar agrandamiento y asimetría. De igual manera el examen físico se debe complementar con estudios de imagen en este caso es de elección el ultrasonido y exámenes de laboratorio como la TSH, T4 libre, T3 libre y los anticuerpos anti TPO. Se

considera bocio simple siempre y cuando el agrandamiento difuso o multinodular no este acompañado de alteraciones en las pruebas de función tiroidea. (5)

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar, la actitud expectante es la correcta en muchos pacientes. El tratamiento médico mediante la administración de levotiroxina con la intención de inhibir la secreción de TSH no modifica la evolución natural de los nódulos tiroideos. El tratamiento quirúrgico del bocio simple se indicará cuando exista compresión de las estructuras vecinas, en los casos de bocio nodular en los que se sospeche una neoplasia o esta se haya confirmado por citología y a veces por motivos estéticos. Los bocios de gran tamaño son una indicación para realizar un tratamiento quirúrgico. La evolución a bocio multinodular tóxico puede ser otra indicación para la intervención quirúrgica. El tipo de intervención indicada es la tiroidectomía. Para disminuir el número de recidivas del bocio, la tiroidectomía debe ser extensa, lo que comporta

hipotiroidismo posquirúrgico; en consecuencia, debe iniciarse tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina inmediatamente después de la cirugía. El tratamiento del bocio multinodular tóxico con radioyodo es efectivo y seguro, y se recomienda sobre todo en personas de edad avanzada y/o con contraindicaciones para la cirugía. (2)

Adenoma tóxico y bocio multinodular tóxico

Definición

Son el resultado de una hiperplasia focal y/o difusa de las células foliculares tiroideas cuya capacidad funcional es independiente de la regulación por TSH. (6)

Fisiopatología

En ambos se han identificado mutaciones somáticas activadoras de los genes del receptor de TSH, y en los adenomas tóxicos se han identificado también mutaciones activadoras de la proteína Gs-alfa. Las mutaciones de gen receptor TSH son las más comunes suelen estar en el dominio transmembrana del receptor y en el dominio extracelular. Estos receptores activan la

adenylyl ciclasa (enzima que genera AMP ciclico) en ausencia de TSH, potenciando la proliferación y la función de células foliculares tiroideas. (1,6)

Clínica

En el caso del bocio multinodular se presenta un cuadro de hipertiroidismo que rara vez llega a ser de la intensidad de una tirotoxicosis, la pérdida de peso suele ser moderada, se produce aumento del nerviosismo, tendencia al insomnio y temblor moderado. Un signo clínico constante es la taquicardia que se acompaña de arritmias por fibrilación auricular. El bocio suele ser importante en tamaño. La palpación revela nódulos de diversos tamaños de consistencia firme o dura. (7)

En el adenoma toxico la exploración clínica suele revelar la presencia de 1 nódulo tiroideo de pequeño o mediano tamaño, indoloro y de consistencia firme, este suele crecer lentamente y el hipertiroidismo clínico suele aparecer cuando este tiene 2,5 a 3 cm, predomina los síntomas cardiocirculatorios fundamentalmente la taquicardia y la fibrilación auricular. (7)

Diagnóstico

La evaluación inicial en todos los pacientes incluye: historia clínica y examen físico, medición de TSH, T4 libre, T3 libre, anticuerpos antitiroideos y ultrasonido para evaluar la presencia de nodularidad, evaluar características, evaluar la presencia de nódulos adicionales, linfadenopatía y ayuda a la selección de nódulos que son candidatos para punción con aguja fina y biopsia.

La función tiroidea debe evaluarse en todos los pacientes con nódulos tiroideos, si la TSH es baja indica hipertiroidismo subclínico o manifiesto, aumentando así la posibilidad de que el nódulo sea hiperfuncionante y se deba realizar una gammagrafía tiroidea.

La gammagrafía tiroidea se utiliza para determinar el estado funcionante del nódulo con la utilización de yodo radiactivo (I-123) o tecnecio 99. Los nódulos hiperfuncionantes rara vez son cáncer por lo que no necesitan la realización de una punción con aguja fina, sin embargo, en los pacientes con múltiples nódulos la gammagrafía puede ayudar a determinar aquellos que son hipofuncionantes y por lo tanto necesiten realización

de punción con aguja fina. La gammagrafía con radionucleotidos está contraindicada en el embarazo, y si una mujer está amamantando se debe suspender la lactancia. (8)

Tratamiento

Los antitiroideos de tipo tionamidas (carbimazol, metimazol, propiltiouracilo) y los beta bloqueantes se utilizan solo como terapia puente hasta cirugía o radioterapia.

Se prefiere la cirugía para pacientes con bocios muy grandes (>80gr), signo o síntomas de compresión u obstrucción, necesidad de retorno rápido al eutiroidismo, riesgo de cancer de tiroides. En ausencia de estas indicaciones el yodo radiactivo (I-131) es una opción aceptable.(9)

Neoplasias benignas

Definición

Los adenomas foliculares son la causa más frecuente de neoplasias benignas, estos se dividen en: macrofolicular, normofolicular, microfolicular, trabecular y oncocítico o

de células de Hurtle. El riesgo de neoplasia maligna es muy bajo para los adenomas macrofolicular y normofolicular. (1)

Fisiopatología

Se producen con mayor frecuencia en zonas con deficiencia de yodo y con exposición a radiaciones ionizantes. En los adenomas foliculares se han hallado mutaciones en los oncogenes *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, descritas también en carcinomas, lo que lleva a considerar la existencia de mecanismo fisiopatológicos comunes en su desarrollo. Aproximadamente el 50% de los adenomas foliculares asociados con radiación externa tienen reordenamientos del protooncogen *RET* esto es infrecuente en los adenomas foliculares esporádicos o cánceres. (2)

Clínica

Las neoplasias benignas de la tiroides por lo general son asintomáticas y se detectan muchas veces de manera incidental durante exámenes ultrasonográficos de estructuras del cuello.(8)

Diagnóstico

Se debe realizar una ecografía tiroidea en todos los pacientes con sospecha de nódulo tiroideo. Las características ultrasonográficas que se asocian con un menor riesgo de cáncer de tiroides son: nódulo isoecoico o hiperecoico, apariencia esponjiforme, quistes simples, tamaño menor 1cm. (8)

Tratamiento

Los nódulos benignos generalmente reciben seguimiento sin cirugía. Se realiza un seguimiento ecográfico inicialmente cada 12 a 24 meses, con intervalos mas cortos para nódulos grandes o con características ecográficas preocupantes. (10)

Los nódulos benignos, autónomos o quísticos pueden tratarse mediante inyección guiada por ultrasonido de etanol o agentes esclerosantes y mediante energía física guiada por ultrasonido. Si bien estos enfoques se utilizan en Europa y Asia, anteriormente no han tenido aceptación generalizada en Estado Unidos. Sin embargo, muchos centros académicos han establecido programas

de ablación por radiofrecuencia de nódulos benignos y se está desarrollando la experiencia en estas técnicas.(11)

NEOPLASIAS MALIGNAS DE TIROIDES

Definición

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los carcinomas tiroideos se agrupan en: *carcinomas derivados del epitelio folicular* (diferenciados: papilar y folicular; e indiferenciados: carcinoma anaplásico), *carcinomas derivados de las células C* (carcinoma medular tiroideo), *linfoma tiroideo* y *metástasis*. Los carcinomas diferenciados a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico es agresivo y responde mal al tratamiento, tiene mal pronóstico. (1)

Epidemiología

La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos. Las series quirúrgicas que sugerían que del 20 al 40 por ciento de los nódulos tiroideos son cánceres tenían un sesgo de selección significativo. Dos informes

probablemente proporcionen una estimación más precisa de la verdadera frecuencia del cáncer de tiroides entre los pacientes con nódulos tiroideos:

En un hospital comunitario en Carolina del Norte, donde la mayoría de los pacientes con nódulos fueron remitidos para cirugía sin el beneficio de la biopsia, el 6,5 por ciento de los nódulos extirpados eran cánceres.

En Catania, Italia, 2327 pacientes que presentaban nódulos fueron evaluados mediante biopsia por aspiración con aguja fina (FNA), y 391 fueron seleccionados para cirugía. Se encontraron cánceres en el 28 por ciento de las muestras quirúrgicas, lo que representó solo el 5 por ciento de todos los nódulos.

Sin embargo, en Boston, entre los pacientes remitidos a un consultorio de tiroides, la tasa de malignidad en los nódulos tiroideos fue del 14 por ciento.

Los cánceres diferenciados de tiroides (papilar y folicular), que representan aproximadamente el 90 % de todos los cánceres de tiroides, suelen tener un buen pronóstico. Esto es particularmente cierto en pacientes más jóvenes; como ejemplo, la mortalidad a largo plazo (25 años) de pacientes menores de 40 años con cánceres

papilares fue inferior al 2 % después del tratamiento quirúrgico primario.

La frecuencia de microcarcinomas tiroideos papilares ocultos (menos de 1 cm de tamaño) es mucho mayor. En los Estados Unidos, por ejemplo, del 6 al 13 por ciento de todas las glándulas tiroideas estudiadas en la autopsia contienen un microcarcinoma papilar. La prevalencia es sustancialmente mayor en algunos otros países, alcanzando el 36 por ciento en Finlandia. Por lo tanto, los microcarcinomas son comunes y representan una pequeña amenaza para la vida. Sin embargo, la historia natural de los microcarcinomas es incierta.

Aproximadamente el 15 por ciento de todos los cánceres de tiroides diferenciados pueden comportarse de manera agresiva. Pueden hacer metástasis y, en pacientes mayores que presentan un cáncer que invade a través de la cápsula tiroidea, la mortalidad a largo plazo es del 35 al 65 por ciento. Los carcinomas anaplásicos, algunos cánceres medulares y los linfomas de tiroides también se asocian con una mayor mortalidad, pero se encuentran con menos frecuencia que el cáncer de tiroides diferenciado. (12)

Fisiopatología

Los factores fundamentales que se asocian con el desarrollo de cáncer de tiroides son: la exposición a radiaciones ionizantes y los estímulos bociógenos. La radiación externa recibida antes de los 15 a 20 años aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma papilar de tiroides.

El 3% de carcinomas papilares y foliculares pueden tener un componente hereditario. Entre el 30-70% de los carcinomas papilares muestran una mutación en el gen *BRAF*, la presencia de esta mutación se asocia a peor pronóstico, entre el 3% y el 35% de los carcinomas papilares sin antecedentes de irradiación y entre el 60% y el 80% de los irradiados presentan reordenamientos con activación permanente del protooncogén *RET/PTC* localizado en el cromosoma 10q11-2 que codifica para un receptor transmembrana con un dominio tirosina cinasa, y en el 10% de casos se ha hallado una mutación puntual activadora del gen *RAS*, principalmente en la variante folicular. Por lo que respecta al carcinoma folicular su patogenia molecular está menos establecida.

En los carcinomas anaplásico se hallan con frecuencia mutaciones puntuales inactivadoras de al menos 2 oncogenes supresores (p53 y el gen del retinoblastoma, Rb), estas mutaciones podrían favorecer la dediferenciación celular y favorecer al peor pronóstico de estas neoplasias.

El 20-25% de carcinomas medulares tienen un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante con un elevado nivel de penetrancia que puede ocasionar la aparición de carcinoma medular familiar aislado o el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (MEN de tipo 2A o 2B), estos carcinomas están relacionados con la presencia de alteraciones en el protooncogen RET, estas mutación en RET condicionan el pronóstico del carcinoma medular, así los portadores de M918T se consideran como de mayor riesgo, los que presentan las mutaciones en C634 y A883F se clasifican como de riesgo alto y los portadores del resto de mutaciones como de riesgo moderado.

En la actualidad se acepta que los estadios iniciales del desarrollo de los tumores tiroideos son consecuencia de

la activación o de la expresión *de novo* de varios protooncogenes o receptores de factores de crecimiento, como *ras*, *RET*, NTRK, MET y *GSP*, y del receptor de la TSH. Algunas alteraciones en la expresión de estos genes se asocian con el desarrollo de neoplasias bien diferenciadas, desde el adenoma folicular (*GSP* y receptor de la TSH) al carcinoma folicular (*ras*) y al papilar (*RET/PTC*, NTRK, MET). Por otra parte, alteraciones en algunos genes supresores, como p53 y Rb, se asocian a mayor agresividad y menor diferenciación. (2)

Clínica

El carcinoma papilar es la tumoración tiroidea que con menor frecuencia presenta adenopatías.

El carcinoma folicular en ocasiones presenta metástasis en el momento del diagnóstico.

En el caso del carcinoma anaplásico su crecimiento es muy rápido y muy maligno, con gran capacidad de invasión local y de metástasis (frecuente metástasis óseas), los carcinomas foliculares y papilares pueden desdiferenciarse originando este tumor.

El carcinoma medular produce calcitonina, metastatiza a distancia por vía hematógica a pulmón, hueso, hígado y suprarrenales. El 80% de los casos es esporádico (suele aparecer a los 60-70 años) y el 20% familiar (aparece entre los 10-20 años) y son con frecuencia multicéntricos o bilaterales.

Linfoma tiroideo es más frecuente en mujeres entre 55-75 años generalmente con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antitiroideos positivos, el tipo más común es el linfoma histiocítico o inmunoblástico.(13)

Diagnóstico

Los nódulos tiroideos se seleccionan para punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia según sus características ultrasonográficas. El Colegio Americano de Radiología a propuesto el sistema TIRADS para seleccionar nódulos para realizar punción.

Tabla 1. ACR: 2017 esquema de clasificación TIRADS y guía FNA para nódulos tiroideos.

COMPOSICIÓN	ECOGENICIDAD	FORMA	MARGEN	FOCOS ECOGÉNICOS
Quístico o casi completamente quístico. Puntaje 0	Anecoico. Puntaje 0	Más ancho que alto. Puntaje 0	Definidos. Puntaje 0	Ninguno o grandes artefactos de cola de cometa. Puntaje 0
Espongiforme. Puntaje 0	Hiperecoico o isoecoico. Puntaje 1	Más alto que ancho. Puntaje 3	Mal definidos. Puntaje 0	Macrocalcificaciones. Puntaje 1
Mixto quístico y sólido. Puntaje 1	Hipoecoico. Puntaje 2		Lobulados o irregulares. Puntaje 2	Calcificaciones periféricas. Puntaje 2
Sólido o casi completamente sólido. Puntaje 2	Muy hipoeicoico. Puntaje 3		Extensión extratiroides. Puntaje 3	Focos ecogénicos punteados. Puntaje 3

	PUNTOS	RIESGO DE MALIGNIDAD %	UMBRAL DE BIOPSIA (mm)
TR1	0	0.3	Sin biopsia
TR2	2	1.5	Sin biopsia
TR3	3	4.8	25
TR4	4 a 6	9.1	15
TR5	7+	35.0	10

Tomado de American College of Radiology 2017. (14)

En pacientes con múltiples nódulos las características individuales de cada uno de estos deben evaluarse para determinar la realización de biopsia.

El monitoreo de los nódulos que no cumplen con las características para punción debe ser: de 6 a 12 meses en nódulos menores de 1 cm con características sospechosas, 12 a 24 meses en nódulos con sospecha baja a intermedia, 2 a 3 años en nódulos de muy bajo riesgo.(15)

Punción-aspiración con aguja fina y biopsia: Es el método de mayor valor diagnóstico y es curativa en nódulos quísticos benignos, sin embargo, en las lesiones foliculares la PAAF es concluyente pero no diagnóstica, pues puede tratarse de un adenoma o de un carcinoma, en este caso está indicada la gammagrafía y la realización de biopsia. En el *carcinoma papilar* son típicos los cuerpos de Psamoma y las células con núcleos grandes y claros con inclusiones intranucleares. En el *carcinoma folicular* el nódulo es encapsulado, que se distingue del adenoma por invasión vascular y/o de la cápsula, una variante de peor pronóstico es el carcinoma de células de Hurtle. El *carcinoma anaplásico* es no capsulado, indiferenciado, con abundantes mitosis y atipias celulares, predominando células gigantes multinucleares y en huso, la tinción inmunohistoquímica positiva para queratina y vimentina confirma el diagnóstico. En el *carcinoma medular* son típicas las células de citoplasma granular, con núcleo excéntrico y positivas para calcitonina y sustancia amiloide en el estroma que se tiñe de color rojo Congo.(13)

Clasificación Bethesda: Clasifica el resultado de la PAAF en función de criterios microscópicos. *Bethesda I* no diagnóstica o insatisfactoria (riesgo malignidad 5-10%), *Bethesda II* Benigna (riesgo malignidad 3%), *Bethesda III* atipia de significado incierto (riesgo de malignidad 6-18%), *Bethesda IV* neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (riesgo malignidad 10-40%), *Bethesda V* sospechoso de malignidad (riesgo malignidad 45-60%), *Bethesda IV* maligno (riesgo malignidad 94-96%). (13)

Tratamiento.

Ca papilar: Cirugía de lección siempre. En general se realiza *tiroidectomía total*. En cuanto a la linfadenectomía algunos defienden la disección sistemática de los ganglios paratraqueales y traqueoesofágicos mientras otros lo realizan solo ante evidencia clínica de enfermedad ganglionar. *Ablación de lo restos tiroideos o metástasis con I131:* indicada en pacientes con riesgos de recaída, adenopatías clínicas, invasión vascular o extratiroidea, histología de mal pronostico como el de las células de Hurtle, resección

incompleta, metástasis a distancia; puede hacerse coadyuvante a la cirugía inicial o como manejo de metástasis (se postpone el inicio de la terapia supresora hasta su realización). *Tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras*: Se busca suprimir la TSH manteniendo la T4L normal o en el límite superior de la normalidad (hipertiroidismo subclínico yatrogénico) para evitar el crecimiento de posibles restos tiroideos, en casos sin evidencia de enfermedad residual tras varios años de seguimiento se puede disminuir el grado de supresión de TSH para minimizar los efectos secundarios del hipertiroidismo subclínico mantenido. *Otras opciones terapéuticas*: RT cervical, quimioterapia sistémica, inhibidores de la tirosin kinasa como sorafenib o lenvatinib.

Ca folicular: Igual al carcinoma papilar

Ca anaplásico: *Tumor resecable* cirugía + RT +/- QT concomitante; *Tumor irresecable/metastásico* QT con pobres resultados. Si existe mutación BRAF V600E dar dabrafenib + trametinib.

Ca medular: *Cirugía tiroidectomía total* con disección ganglionar central de los ganglios del cuello, revisión del compartimento lateral y extirpación si está afecto. Antes se debe descartar la presencia de un feocromocitoma (coexisten en MEN2); *Tratamiento con levotiroxina* a dosis sustitutivas no supresoras (la TSH no influye en el crecimiento de las células C); *Otros tratamientos:* en enfermedad metastásica progresiva están indicados los inhibidores multi-kinasa como vandetanib o cabozantinib. Otras alternativas son la RT y la QT con finalidad paliativa.

Linfoma tiroideo: El tratamiento de elección es quimioterapia. En algunos casos se realiza radioterapia y cirugía. (13)

Pronóstico y Seguimiento

Ca papilar: Tiroglobulina muy útil en el seguimiento pero no en el diagnóstico, su elevación indica persistencia de enfermedad o metástasis, deben solicitarse así mismo anticuerpos antitiroglobulina ya que si son positivos pueden falsear el resultado de la tiroglobulina; rastreo corporal con I131 se realiza ante

signos de persistencia de enfermedad o metástasis; otras técnicas: ecografía cervical, rx de tórax, gammagrafía ósea, se realizan en casos de aumento de tiroglobulina con rastreo corporal con I131 normal. El pronóstico es bueno, la afectación ganglionar se asocia con mayor riesgo de recurrencia, pero no aumenta la mortalidad ni empeora el pronóstico.

Ca folicular: El seguimiento es el mismo que en carcinoma papilar. El pronóstico es peor, pero sigue siendo bueno, con una supervivencia prolongada frecuente, empeora con lesiones de mayor tamaño.

Ca anaplásico: Pronostico malo supervivencia media de 6 meses.

Ca medular: El seguimiento se realiza con la determinación de calcitonina y de antígeno carcinoembrionario (CEA), en casos de sospecha de enfermedad persistente o recidiva se realizará TC cervicoabdominal. El uso de PET permite localizar enfermedad metastásica no visible con otras técnicas de imagen. El pronóstico es peor al de los carcinomas papilar y floicular, pero mejor que el anaplásico. Mejor

en los asociados a MEN 2A, seguidos de los esporádicos y peor en los asociados a MEN 2B. (13)

Bibliografía

1. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L Hauser. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. Vol. 2. McGraw Hill; 2016. 2301–2302 p.
2. P. Farreras, C. Rozman. Medicina Interna Farreras/Rozman. 19th ed. A. Agusti, J. Brugada, J.M. Campistol, editors. Vol. 2. Barcelona: Elsevier; 2020. 1962–1964 p.
3. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):926–32.
4. Banks CA, Ayers CM, Hornig JD, Lentsch EJ, Day TA, Nguyen SA, et al. Thyroid disease and compressive symptoms. *Laryngoscope*. 2012 Jan;122(1):13–6.
5. Francisco Díez E, Ruiz Mateos B, Campos Pavón J, Suarez Barrientos A. Manual de Endocrinología . 15th ed. Vol. 1. Madrid: AMIR; 2021. 30 p.
6. Douglas S Ross M. Disorders that cause hyperthyroidism. <https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hyperthyroidism?search=multinodular%20toxic%20goiter&source=s>

- earch_result&selectedTitle=2~48&usage_type=default&display_rank=2#. 2021.
7. Rozman C., Cardellach F. Bocios Nodulares Tóxicos. In: A. Agusti, J. Brugada, J.M. Campistol, R. Carmena, editors. *Medicina Interna Farreras/Rozman*. 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 1973–6.
 8. Douglas S Ross M. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?search=thyroid%20nodule&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2022.
 9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
 10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
 11. Orloff LA, Noel JE, Stack BC, Russell MD, Angelos P, Baek JH, et al. Radiofrequency ablation and related

- ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section. *Head Neck*. 2022;44(3):633–60.
12. Douglas S Ross M. Overview of thyroid nodule formation
Topic Graphics.
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation?source=history_widget#H2. 2021.
 13. Franco Diez E, Ruiz Mateos B, Campos Pavón J, Suárez Barrientos A. Carcinoma de Tiroides . In: *Manual de Endocrinología* . 15th ed. Madrid: AMIR; 2021. p. 43–6.
 14. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587–95.
 15. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):144–9.

Enfermedad de Cushing

Génesis Leonor Barba Carrillo

Médico por la Universidad Católica Santiago de
Guayaquil (UCSG)

Médico General

Introducción

El síndrome de Cushing es un trastorno hormonal. Es causado por la exposición prolongada a un exceso de cortisol, una hormona producida por las glándulas adrenales. Algunas veces, tomar medicinas con hormonas sintéticas para tratar una enfermedad inflamatoria conduce al síndrome de Cushing. Ciertos tipos de tumores producen una hormona que puede hacer que el cuerpo produce demasiado cortisol. (1)

Definición

El síndrome de Cushing es una enfermedad rara provocada por un exceso de la hormona cortisol en el cuerpo. El cortisol es una hormona secretada normalmente por las glándulas suprarrenales y es necesaria para vivir. Permite responder a situaciones estresantes, como la enfermedad, y afecta a la mayoría de tejidos corporales. Se produce en pulsos, principalmente a primera hora de la mañana y muy poca cantidad por la noche. (2)

Epidemiología

La enfermedad de Cushing es la causa más frecuente del síndrome de Cushing endógeno, unas 5 o 6 veces más frecuente que el síndrome de Cushing de origen suprarrenal. Tiene una incidencia basada en estudios poblacionales entre 1,2 y 2,4 casos por millón de habitantes y año. (3)

En Ecuador se registraron 34 egresos hospitalarios bajo el diagnóstico de síndrome de Cushing en el año 2019; de los cuales 7 fueron en hombres y 27 en mujeres. Este síndrome afecta mayoritariamente a mujeres siendo 3 veces más frecuente que en los hombres sin embargo la variante ectópica dependiente de ACTH afecta a ambos sexos por igual. (4)

Fisiopatología

En condiciones normales, neuronas de la porción parvocelular de los núcleos paraventriculares del hipotálamo producen CRH, que actúa sobre los corticotropos de la hipófisis anterior induciendo la liberación de la ACTH a partir de una molécula precursora llamada proopiomelanocortina (POMC), de la

cual también se deriva la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). La ACTH tiene una acción directa sobre la corteza suprarrenal y estimula la producción de cortisol en la zona fasciculada y testosterona en la zona reticular. Una vez liberado, el cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativa en hipotálamo y en la hipófisis, permitiendo que se regulen las concentraciones hormonales en la sangre, como se observa en la figura 1. (5)

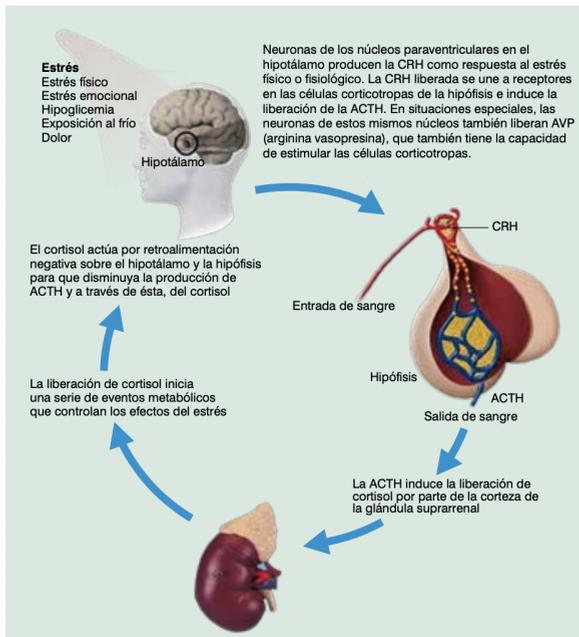


Figura 1. Función del eje hipotálamo - hipófisis - adrenal normal.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing incluyen:

- Cara de luna llena con una apariencia pletórica
- Obesidad troncal con panículos adiposos supraclavicular y nugal prominentes (giba de búfalo)
- Estrías violáceas (marcas de distensión)
- Por lo general, porciones distales de los miembros y los dedos muy delgadas

El paciente suele experimentar consunción muscular y debilidad. La piel es delgada y atrófica, con cicatrización inadecuada de las heridas y formación de hematomas con facilidad. Pueden aparecer estrías de color púrpura en el abdomen. Con frecuencia, el paciente desarrolla hipertensión arterial, litiasis renal, osteoporosis, intolerancia a la glucosa, disminución de la resistencia a la infección y trastornos mentales. En los niños, resulta característica la detención del crecimiento lineal.

Las mujeres suelen presentar irregularidades menstruales. En las mujeres con tumores suprarrenales, el aumento de la producción de andrógenos puede

inducir el desarrollo de hirsutismo, alopecia temporal y otros signos de virilización. (6)



Figura 2. Síndrome de Cushing (cara de luna llena). Esta foto muestra la cara de luna llena característica en un paciente con síndrome de Cushing.



Figura 3. Síndrome de Cushing (giba de búfalo y estrías). Este paciente con síndrome de Cushing tiene una giba de búfalo característica y estrías rojas.



Figura 4. Síndrome de Cushing (estrías). Las marcas lineales de color púrpura (estrías) son visibles en el abdomen de este paciente con síndrome de Cushing.



Figura 5. Síndrome de Cushing. En este paciente con síndrome de Cushing se puede ver la redondez facial, la plétora de las mejillas, la grasa supraclavicular y las estrías.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Cushing debe comenzar con la realización de una cuidadosa historia clínica que, entre otros aspectos, recoja la posible administración exógena de glucocorticoides y preste especial atención a las situaciones causantes de síndrome de pseudo-Cushing (depresión, etilismo) que pueden dar lugar a un cuadro clínico similar.

Las características del eje hipotálamo-hipofisarioadrenal incluyen, además de una tasa normal de secreción de cortisol, el ritmo circadiano, que muestra respuesta al estrés y el mantenimiento de los mecanismos de retroalimentación o feedback. Las pruebas funcionales encaminadas a evaluar el síndrome de Cushing basan su razón de ser en la demostración de alteraciones en estos parámetros (fig. 1).

Las fases del diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing se clasifican en:

- **Cribado.** Tiene como fin realizar la primera selección de casos que potencialmente pueden presentar síndrome de Cushing. Son pruebas

sencillas, sensibles y poco específicas que pueden llevarse a cabo ambulatoriamente dado que deben aplicarse en una proporción elevada de población.

- **Evaluación de dependencia a ACTH.** Tiene por objeto diferenciar a los pacientes con síndrome de Cushing que cursan con valores detectables o elevados de ACTH de aquellos que son ACTH-independientes y, por lo tanto, de causa primariamente suprarrenal.
- **Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.** Esta fase tiene como objetivo separar a los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario de los que reconocen un origen ectópico.
- **Estudio morfológico.** Su finalidad es confirmar mediante técnicas de imagen las alteraciones, ya sean hipofisarias, hipotalámicas, suprarrenales o en otros órganos, que constituyan el origen del trastorno bioquímico identificado en las fases anteriores. (7)

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se utiliza: en pacientes con enfermedad de Cushing que no se curan tras la cirugía transesfenoidal (CTE) y/o rehúsan la CTE o la radioterapia, como tratamiento en pacientes que han sido tratados con radioterapia, en el tratamiento de pacientes con secreción ectópica de ACTH/CRF en los que no ha podido extirpar el tumor primitivo, en pacientes con tumor irreseccable o carcinoma suprarrenal recurrente, para controlar el hipercortisolismo grave antes de la cirugía, para tratar a los pacientes que no son candidatos a la cirugía o la radioterapia y para el control del hipercortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing durante el embarazo. (8)

Inhibidores de la secreción de ACTH

Cyproheptadine es un antihistamínico que inhibe la secreción de ACTH dentro del hipotálamo a través de su movimiento anti-serotonérgico. Indica el beneficio de la curación en la enfermedad de Cushing, mientras que está lejos de inicio hipotalámico. Comenzó a ser utilizado

dentro de los años setenta en una tarifa de 24 mg/día fraccionada, que normalizó el cortisol con la ayuda de alrededor del 50%, o incluso normalizó la respuesta a la dexametasona. Su eficacia relativa en todas las razones específicas del trastorno de Cushing, sus consecuencias facerarias comunes (hiperfagia, beneficio de peso y somnolencia) y la naturaleza breve de sus consecuencias hacen que actualmente no representa una oportunidad de tratamiento eficaz.

El valproato de sodio es un agonista GABAérgico que disminuye la secreción de ACTH mediante la inhibición del CRF. A una dosis de 600-1.200 mg/día, se ha definido la remisión clínica en algunos pacientes con enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson. Al igual que con la ciproheptadina, las posibilidades de utilidad no se han demostrado hasta ahora en la investigación a largo plazo y en el regalo que representa handiest una antigua referencia.

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que confirmó la inhibición de la secreción de corticotropina en un grupo de enfermos que, según la hipótesis, eran

portadores de un microadenoma hipofisario originado en el lóbulo intermedio. Tanto esta hipótesis como la utilidad de la bromocriptina en el remedio de la dolencia de Cushing o del síndrome de Nelson son motivo de perplejidad, ya que la bromocriptina no ha demostrado ser más eficaz que el placebo.

La reserpina es un depletor de norepinefrina que actúa directamente sobre la hipófisis mediante la inhibición de la liberación de ACTH. En dosis de 1 ó 2 mg/día normaliza el cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing tratados con radioterapia tradicional. Estudios posteriores demuestran que el tratamiento prolongado con reserpina, junto con una dosis de radioterapia tradicional, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

La somatostatina es la hormona hipotalámica que controla, junto con la GHRH, la secreción ordinaria de GH. Después de que la somatostatina demostrara que inhibe la secreción de ACTH en pacientes con el trastorno de Addison y el síndrome de Nelson y que estimula la secreción de ACTH en cultivos celulares

tumorales, se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Cushing con resultados variables. (8)

Inhibidores de la síntesis o acción de los glucocorticoides

Los fármacos que inhiben la secreción de cortisol se vienen utilizando desde hace unos 40 años y en la actualidad representan la única alternativa eficaz de tratamiento médico. Todos ellos muestran una gran efectividad en el control de la hipercortisolemia y sus manifestaciones clínicas. La insuficiencia suprarrenal es un riesgo de todos los fármacos que inhiben la secreción o la acción periférica del cortisol por lo que es obligado su monitorización (cortisol plasmático, cortisol libre en orina de 24 h y ACTH). (9)

La aminoglutetimida actúa inhibiendo la conversión de colesterol a pregnenolona CYP11A1 (desmolasa). A la dosis de 0,5-1 g/día, al mismo tiempo que reduce la secreción de cortisol, inhibe la síntesis de estrógenos (aromatasa), de aldosterona (18-hidroxilasa) y la capacidad de concentrar yodo. Aunque es efectiva para

reducir la secreción de cortisol, la posibilidad de desarrollar hipoaldosteronismo, hipoestrogenismo o hipotiroidismo y sus amplios efectos secundarios (el 58% de los pacientes), tales como letargia, sedación, vértigos, visión borrosa, molestias gastrointestinales, cefaleas, mialgias y erupción eritematosa maculopapular que a menudo aparece con fiebre, limitan claramente su uso.

La metopirona es un derivado piridínico que empezó a utilizarse para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing. Actúa inhibiendo la enzima CYP11B1 (11-betahidroxilasa), causal del paso de 11-desoxicortisol a cortisol. Tiene una acción rápida por lo que cuando se toma a dosis de 0,5-6 g/24 h, repartida 3 veces al día, consigue una reducción significativa de cortisol en el plazo de unas 2 h. La elevación del 11-desoxicortisol y la posibilidad de reacción cruzada de éste con la mayoría de los ensayos comerciales de cortisol y la elevación compensadora de ACTH, que aparece a partir de las primeras 4 semanas, exigen un mayor cuidado en la monitorización de la secreción de

cortisol para evitar la insuficiencia suprarrenal o el fenómeno de escape. La eficacia en el control de la enfermedad de Cushing es variable; oscila entre el 75% si la valoración es a corto plazo y el 18% en el tratamiento prolongado.

El ketoconazol (KC) se desarrolló originalmente para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Su utilización mostró poca toxicidad; sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos (50%), elevación de las enzimas hepáticas (5%), alopecia (8%), prurito y exantema (5%), disminución de la libido (13%) y ginecomastia (21%). (9)

Bibliografía

1. Síndrome de Cushing [Internet]. medlineplus.gov. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/cushingssyndrome.html#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20de%20Cushing%20es>
2. SÍNDROME DE CUSHING Y ENFERMEDAD DE CUSHING [Internet]. Disponible en: <https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/cushingsES.pdf>

3. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Nov 10];56(1):32–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-prevalencia-etilogia-cuadro-clinico-del-S1575092209701913>
4. Vargas P, Médico M, Diagnóstico A, Síndrome D, Cushing En D, Primer E, et al. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS MACHALA 2021 [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Disponible en: http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/16505/1/E-12026_POMA%20VARGAS%20MANUEL%20ALEJANDRO.pdf
5. La clínica y el laboratorio [Internet]. 2009. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl099-10b.pdf>
6. Grossman AB. Síndrome de Cushing [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/s%C3%ADndrome-de-cushing>

7. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*. 2009 Feb;56(2):71–84.
8. Leal-Cerro A, Soto Moreno A, Angel Mangas M, León Justel A, Webb S. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2009 Apr 1;56(4):187–94. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-tratamiento-farmacologico-seguimiento-del-sindrome-S1575092209709830>
9. Síndrome de Cushing: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. medlineplus.gov. [cited 2022 Aug 24]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000410.htm#:~:text=Causas&text=La%20causa%20m%C3%A1s%20com%C3%BAn%20del>

Hormonas Gastrointestinales y Tumores Endocrinos del Intestino

Angie Nicole Gamboa Zamora

Médica por la Universidad Católica Santiago de
Guayaquil

Médico General Independiente

Introducción

Los tumores endocrinos que se originan en las células de los islotes o en las células enteroendocrinas dan lugar a signos debido a su región dentro del páncreas o del intestino o, con mayor frecuencia, a síntomas debidos a la desregulación de la secreción de hormonas biológicamente activas.(1)

Resumen de las hormonas producidas en el tubo digestivo

Amilina: Células pancreáticas β , células endocrinas del estómago y el intestino delgado

Péptidos relacionados: Calcitonina, CGRP, adrenomedulina

Efectos: Inhibe el vaciamiento gástrico, inhibe la secreción posprandial de glucagón y la estimulada con arginina, inhibe la secreción de insulina y Factor de saciedad

Estimulación de la secreción: Secretada conjuntamente con la insulina en respuesta a la ingesta oral de nutrientes

CGRP: El α -CGRP es expresado predominantemente en las fibras nerviosas sensoriales aferentes procedentes de la médula espinal. El β -CGRP es expresado en las neuronas entéricas y en las células enteroendocrinas del recto.

Péptidos relacionados: Calcitonina, amilina, adrenomedulina

Efectos: Produce intensa vasodilatación esplácnica y periférica mediante la estimulación de la liberación de óxido nítrico, inhibe la secreción gástrica de ácido y las secreciones exocrinas pancreáticas, relaja la musculatura lisa

Estimulación de la secreción: Glucosa y secreción gástrica de ácido (2)

CCK: Células enteroendocrinas I y fibras nerviosas entéricas, SNC, corticotropos hipofisarios, células C de la tiroides, médula suprarrenal, acrosoma de los espermatozoides maduros y en desarrollo

Efectos: Inhibe la motilidad gástrica proximal e incrementa las contracciones del antro y del píloro, regula la secreción de enzimas pancreáticas estimulada

por los alimentos y la contracción de la vesícula biliar, efectos tróficos sobre los ácinos pancreáticos en la rata. Saciedad posprandial, en el cerebro, la CCK afecta a la memoria, al sueño, al comportamiento sexual y a la ansiedad.

Estimulación de la secreción: Ingesta oral de nutrientes, diversas hormonas de origen intestinal, como el GRP y la bombesina y la activación de los receptores β -adrenérgicos.

Galanina: SNC y SNP, hipófisis, estructuras neuronales intestinales, páncreas, tiroides y glándulas suprarrenales.

Efectos: En el cerebro, regulación de la ingesta de alimentos, memoria y procesos cognitivos, antinocicepción, inhibición de las secreciones exocrinas pancreáticas y del transporte intestinal de iones, inducción de contracción y relajación de la musculatura lisa, dependiendo de la especie, retardo del vaciamiento gástrico y prolongación del tiempo de tránsito en el colon, inhibición de la secreción de insulina, PYY, gastrina, somatostatina, enteroglucagón, neurotensina y PP.

Estimulación de la secreción: Distensión intestinal, estimulación química de la mucosa intestinal, estimulación eléctrica de las neuronas periarteriales, neuronas simpáticas extrínsecas

GIP: Células neuroendocrinas K del duodeno y el yeyuno proximal

Efectos: Inhibición de la secreción gástrica de ácido y la motilidad GI, incremento de la liberación de insulina y regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos

Estimulación de la secreción: Ingesta oral de nutrientes, especialmente de ácidos grasos de cadena larga

Gastrina: Predominantemente células enteroendocrinas G del estómago y el bulbo duodenal, SNC y SNP, hipófisis, glándulas suprarrenales, tracto genital, tracto respiratorio, páncreas fetal

Efectos: Induce la secreción gástrica de ácido, la forma amida de las gastrinas ejerce efectos tróficos sobre la mucosa oxíntica del estómago, la progastrina y la

gastrina prolongada con glicina inducen la proliferación del epitelio del colon

Estimulación de la secreción: Contenido de la luz gastrointestinal, especialmente aminoácidos aromáticos parcialmente digeridos, pequeños péptidos, calcio, café y etanol

Influencias humorales y neuronales, como el nervio vago, las neuronas β -adrenérgicas y GABA, y el GRP

GRP y péptidos relacionados: SNC, sistema nervioso entérico, tracto reproductor y pulmones, donde actúa como neurotransmisor; también existen neuronas GRP en la totalidad del páncreas humano

Péptidos relacionados: Bombesina, neuromedina B, neuromedina C

Efectos: Estimula la contracción de la musculatura lisa del estómago, el intestino y la vesícula biliar, estimula la liberación de CCK, gastrina, GIP, glucagón, GLP-1, GLP-2, motilina, PP, PYY y somatostatina, estimula la secreción gástrica de ácido mediante un efecto directo sobre las células G, en el cerebro, regula el apetito, la

memoria, la termogenia y el funcionamiento cardíaco
Estimula el crecimiento pancreático, en los pulmones
constituye un factor de crecimiento para el tejido normal
y el neoplásico (2)

Grelina: SNC, estómago, intestino delgado, colon

Péptidos relacionados: Motilina

Efectos: Estimula la liberación de GH, estimula la actividad cinética gástrica Actividad orexígena, estimula la producción de energía y transmite señales a los núcleos reguladores hipotalámicos que controlan la homeostasis energética

Estimulación de la secreción: Ayuno. (3)

Glucagón: Células pancreáticas α , SNC

Efectos: Mecanismo contrarregulador primario para restaurar la concentración plasmática de glucosa en situaciones de hipoglucemia mediante el incremento de la gluconeogenia, la glucogenólisis y el flujo de proteínas y lípidos en el hígado y tejidos periféricos, relajación de la musculatura lisa GI

Estimulación de la secreción: Factores neuronales y humorales liberados en respuesta a la hipoglucemia. (4)

GLP-1: Células enteroendocrinas L situadas en el íleon y en el colon, SNC

Efectos: Promueve la utilización de la glucosa tras la ingesta de nutrientes mediante la inhibición del vaciamiento gástrico, la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón, inhibe la ingesta de alimentos, estimula la neogenia y la proliferación de los islotes pancreáticos, inhibe la secreción gástrica de ácido inducida mediante falsa alimentación

Estimulación de la secreción: Ingesta oral de nutrientes, especialmente de hidratos de carbono y alimentos de alto contenido graso, nervio vago, GRP y GIP ACh y neuromedina C, la somatostatina inhibe la secreción

GLP-2: Células enteroendocrinas L situadas en el íleon y en el colon, SNC

Efectos: Induce el crecimiento del intestino delgado y de la mucosa del colon mediante la estimulación de la proliferación de las células de las criptas y la inhibición de la apoptosis, inhibe la motilidad del antro debida a estimulación central y la secreción gástrica de ácido inducida por los alimentos, refuerza el funcionamiento de la barrera epitelial intestinal, estimula el transporte intestinal de hexosas Inhibe a corto plazo el control de la ingesta de alimentos

Estimulación de la secreción: Ingesta oral de nutrientes, especialmente de hidratos de carbono y alimentos de alto contenido graso, nervio vago, GRP y GIP ACh y neuromedina C, la somatostatina inhibe la secreción. (5)

Motilina: Cerebro, células broncoepiteliales y células enteroendocrinas M situadas en el duodeno y el yeyuno proximal

Péptidos relacionados: Grelina

Efectos: Induce contracciones estomacales de fase III Estimula la secreción de enzimas gástricas

y pancreáticas, induce la contracción de la vesícula biliar, el esfínter de Oddi y el EEI

Estimulación de la secreción: Alcalinización duodenal, alimentación falsa, distensión gástrica;

los agonistas opioides promueven la secreción, al contrario que la mayoría de las hormonas GI, la secreción de motilina se inhibe ante la presencia de nutrientes en el duodeno. (6)

NPY: SNC y SNP, células de los islotes pancreáticos

Péptidos relacionados: PYY y PP

Efectos: Potente estimulante de la ingesta oral de alimentos Inhibe la secreción de insulina inducida por glucosa Reduce la secreción GI de líquidos y electrolitos Inhibe la motilidad gástrica y del intestino delgado, induce una acusada vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico

Estimulación de la secreción: Ingesta oral de nutrientes Activación del sistema nervioso simpático. (7)

NT: Células N situadas en la mucosa del intestino delgado, especialmente en el íleon; SNC y SNP, incluido

el sistema nervioso entérico; corazón, glándulas suprarrenales, páncreas y tracto respiratorio

Péptidos relacionados: Neuromedina N, xenina y xenopsina

Efectos: Estimula el crecimiento del epitelio del colon
Inhibe la secreción gástrica de ácido posprandial

y las secreciones exocrinas pancreáticas Estimula la motilidad del colon, pero inhibe la motilidad gástrica y del intestino delgado, facilita la captura de ácidos grasos en el intestino delgado proximal e induce la liberación de histamina por parte de los mastocitos, efecto trófico in vitro sobre algunas estirpes de células cancerosas de páncreas y colon

Estimulación de la secreción: Presencia de nutrientes en la luz gastrointestinal, especialmente de lípidos, pero no de aminoácidos ni de hidratos de carbono GRP y bombesina, la somatostatina inhibe su secreción. (7)

PP: Se expresa fundamentalmente en las células endocrinas pancreáticas situadas en la periferia de los islotes de la cabeza y la apófisis unciforme del páncreas

Péptidos relacionados: NPY y PYY

Efectos: Reduce la secreción gástrica de ácido inducida por la CCK

Incrementa el tiempo de tránsito intestinal al reducir la velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad del intestino superior, inhibe las secreciones exocrinas pancreáticas posprandiales a través de mecanismos vagales

Estimulación de la secreción: Secreción inducida por nutrientes, hormonas, neurotransmisores, distensión gástrica, hipoglucemia inducida por insulina y estimulación vagal directa, la hiperglucemia, la bombesina y la somatostatina inhiben la secreción

PYY: Células enteroendocrinas, páncreas endocrino en desarrollo, subpoblaciones de células pancreáticas α en islotes maduros

Péptidos relacionados: NPY y PP

Efectos: Las enterogastronas inhiben la secreción gástrica de ácido y la motilidad gástrica, incrementa el tiempo de tránsito intestinal debido a la reducción de la motilidad intestinal, inhibe las secreciones exocrinas pancreáticas. Su papel como factor de crecimiento

epidérmico intestinal sigue siendo motivo de controversia, vasoconstricción periférica y disminución del flujo sanguíneo mesentérico y pancreático

Estimulación de la secreción: Tras la ingesta oral de nutrientes, la secreción inicial se ve estimulada por el nervio vago e influencias hormonales; más tarde, la secreción se produce como consecuencia de la estimulación directa de las células L, ácidos biliares y ácidos grasos Aminoácidos administrados directamente en el colon. (8)

PACAP: Cerebro, tracto respiratorio y sistema nervioso entérico

Péptidos relacionados: VIP, PHI y PHM

Efectos: Estimula la liberación estomacal de histamina Incrementa la secreción de jugo, proteínas y bicarbonato pancreáticos, estimula la liberación de insulina y catecolaminas Regulación neuronal de la secreción gástrica de ácido

Estimulación de la secreción: Activación del SNC

Secretina: SNC, páncreas endocrino fetal y células enteroendocrinas S situadas en el duodeno y en el yeyuno proximal

Efecto: Principal estímulo hormonal de la excreción pancreática y biliar de bicarbonato y agua, regulación de la secreción de enzimas pancreáticas Estimulación de la secreción gástrica de pepsinógeno Inhibición del tono del EEI, del vaciamiento gástrico posprandial, de la liberación de gastrina y de la secreción gástrica de ácido

Estimulación de la secreción: Acidez gástrica, sales biliares y nutrientes en la luz gastrointestinal, especialmente ácidos grasos, péptidos y etanol, la somatostatina inhibe su secreción

Somatostatina: SNC, células pancreáticas delta, células enteroendocrinas D

Efectos: Inhibición de la secreción de hormonas de los islotes, incluidas la insulina, el glucagón y el PP, inhibición de la secreción de péptidos intestinales, incluidos la gastrina, la secretina, el VIP, la CCK, el GLP-1 y el GLP-2, inhibición de las secreciones exocrinas pancreáticas Actúa de forma paracrina sobre

las células G, las células similares a células enterocromafines y las células parietales, inhibiendo la secreción gástrica de ácido, reduce el flujo sanguíneo esplácnico, la motilidad intestinal y la absorción de hidratos de carbono, incrementando, sin embargo, la absorción de agua y electrolitos

Estimulación de la secreción: Nutrientes en la luz gastrointestinal Gastrina, CCK, bombesina, GLP-1 y GIP

Señales neuronales, como la estimulación por el PACAP, el VIP o los agonistas β -adrenérgicos; la ACh inhibe su secreción. (9)

Taquicininas: En todo el SNC y el SNP, incluidos el tracto respiratorio, la piel, los órganos de los sentidos, y el tracto urogenital; en el tubo digestivo, neuronas situadas en los plexos submucoso y mientérico, fibras sensoriales extrínsecas, y células enterocromafines del epitelio intestinal

Péptidos relacionados: Sustancia P, neurocinina A y neurocinina B

Efectos: Regulación de la contractibilidad de la musculatura lisa vasomotora y GI Quimiotaxia y activación de células inmunitarias, secreción en las mucosas, absorción y secreción de agua, desempeña papeles en la inflamación visceral, la hiperreflexia y la hiperalgesia

Estimulación de la secreción: Activación neuronal directa o indirecta

TRH: SNC y sistema nervioso entérico, colon, células G del estómago, células β de los islotes pancreáticos

Efectos: Supresión de la secreción gástrica de ácido inducida por pentagastrina, su administración crónica induce hiperplasia pancreática e inhibe la liberación de amilasa, atenuación de las contracciones de la musculatura lisa de la vesícula biliar inducidas por CCK, inhibición de la síntesis de colesterol en el seno de la mucosa intestinal

Estimulación de la secreción: En el estómago, la histamina y la serotonina estimulan su secreción, y los opioides endógenos la inhiben.

VIP: Expresado en muchas regiones del SNC y el SNP, incluido el sistema nervioso entérico

Péptidos relacionados: PACAP, PHI y PHM

Efectos: Induce la relajación de la musculatura lisa vascular y no vascular, interviene en la relajación del EEI, el esfínter de Oddi y el esfínter anal, regula la contracción intestinal asociada a relajación y puede que intervenga en la vasodilatación refleja en el intestino delgado, inhibe la secreción gástrica de ácido, estimula la secreción biliar de agua, bicarbonato y enzimas pancreáticas, y la secreción intestinal de cloruro

Estimulación de la secreción: Estimulación mecánica
Activación del SNC y el SNP. (10)

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS E INTESTINALES

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (NET), o tumores de las células de los islotes, son un tipo de cáncer que comienza en el páncreas. (11)

Los principales son:

Insulinomas

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET), típicamente benignos y de pequeño tamaño, que se caracterizan por presentar un síndrome de hipersecreción de insulina con mejora de la hipoglucemia. Los tumores pancreáticos pueden clasificarse en función de su capacidad secretora en tumores funcionantes o no funcionantes. Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionales más comunes.

Cuadro clínico

El insulinoma debe protegerse en el análisis diferencial de la hipoglucemia en un individuo aparentemente sano. Hasta el ochenta y cinco por ciento de los enfermos presentan signos y síntomas de hipoglucemia, la activación de la máquina nerviosa autónoma ofrece signos y síntomas de tipos, primero los derivados de una descarga adrenérgica que parecen de niveles de glicemia <fifty five-60 mg/dl (tensión, debilidad, diaforesis, palpitaciones, hambre). Y los del tipo neuroglucopenia (privación de glucosa de las neuronas de la máquina importante de asustar) que se desarrollan con una

glicemia <cuarenta y cinco-50 mg/dl que incluyen dolor de cabeza, diplopía, visión borrosa, confusión, comportamiento extraordinario, pérdida de reconocimiento, amnesia, en un 12% también pueden producirse convulsiones.(12)

Gastrinoma

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino de baja incidencia que segrega gastrina y se origina en las células no beta de los islotes pancreáticos. Generalmente son pequeños, a pesar de que su tamaño puede alcanzar los 20 cm. Los gastrinomas pueden ser esporádicos o estar asociados a un par de neoplasias endocrinas de tipo 1 (tipos-1).

Cuadro Clínico

Los síntomas más habituales que se presentan son el dolor abdominal, la diarrea y el reflujo gastroesofágico, aunque el 10-20% de los casos presentan diarrea por sí mismos. Otros signos están asociados a las complicaciones de la enfermedad ulcerosa (melena,

hematemesis, vómitos o perforación), y también puede haber pérdida de peso y esteatorrea.(13)

Glucagonoma

El glucagonoma es un tumor neuroendocrino pancreático de tipo funcionante (PNET; ver este término) sin precedentes que hipersecreta glucagón, principal a un síndrome que comprende eritema migratorio necrolítico, diabetes mellitus, anemia, pérdida de peso, anomalías de la mucosa, tromboembolismo, signos y síntomas gastrointestinales y neuropsiquiátricos.

Cuadro clínico

El glucagonoma se presenta en la 5ª década de vida, siendo el eritema migratorio necrolítico el síntoma inicial. Esta circunstancia cutánea se caracteriza por una erupción de lesiones rojizas, migratorias y ampollosas, asociadas a un intenso prurito y localizadas en particular en las extremidades inferiores y la ingle. En la mayoría de los casos, la diabetes es un regalo y el tratamiento con insulina es esencial. Otras manifestaciones frecuentes son la reducción de peso, la anemia, las anomalías de las

mucosas (glositis, queilitis, estomatitis), las alteraciones gastrointestinales, el tromboembolismo y los signos y síntomas neuropsiquiátricos (depresión). La mayoría de los glucagonomas ya han hecho metástasis en el momento en que se reconocen, en particular en el hígado. (14)

Vipoma

Un vipoma es un tumor no beta celular de los islotes pancreáticos, que segrega péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que provoca un síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria (síndrome WDHA). El análisis se realiza mediante las concentraciones séricas de VIP. El tumor se localiza mediante TAC y ecografía endoscópica. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Cuadro clínico

Los síntomas principales del vipoma son diarrea acuosa masiva prolongada (volumen fecal en ayunas > 750-1000 mL/día y volúmenes sin ayuno de > 3000 mL/día) y síntomas de hipopotasemia, acidosis

metabólica y deshidratación. En la mitad de los pacientes, la diarrea es constante; en el resto, su intensidad varía a lo largo del tiempo. Alrededor del 33% de los pacientes presentan diarrea < 1 año antes del diagnóstico, pero el 25% tiene diarrea \geq 5 años antes del diagnóstico.

Son frecuentes el letargo, la debilidad muscular, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal cólico.

Alrededor del 20% de los pacientes presentan rubefacción similar a la del síndrome carcinoide durante los episodios diarreicos. (15)

Bibliografía

1. Tumores neuroendocrinos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. seom.org. [cited 2022 Aug 10]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>
2. Hormonas y neurotransmisores gastrointestinales | Gastroenterología, 3e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. accessmedicina.mhmedical.com. [cited 2022 Aug 10]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2369&ionid=184724620>

3. Viveros E, Salvador M, Vinagre C. Ghrelina: Una hormona reguladora de la ingesta de alimento y del peso corporal Ghrelin: a regulatory hormone of food intake and body weight [Internet]. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol8_num2/articulos/grelina.pdf
4. Análisis de sangre de glucagón: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. medlineplus.gov. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/analisis-de-sangre-de-glucagon/>
5. ¿Hay algún medicamento para la diabetes que te ayude a bajar de peso? [Internet]. Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/expert-answers/byetta/faq-20057955>
6. Matoses RM. Estudio del efecto de la hormona gastrointestinal motilina sobre el transporte intestinal de nutrientes [Internet]. dialnet.unirioja.es. 1996. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=226344>
7. Dauria GP, Loughlin VHM, Rinaldi EV, Sagripanti GE, Gimenez S, Sona LA, et al. Neuropeptido Y (NPY): determinación inmunohistoquímica en duodeno de fetos de caballo en la etapa intermedia de la gestación. Revista Ciencias Morfológicas [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 10];17(1). Disponible en: <https://revistas.unlp.edu.ar/Morfol/article/view/2386>

8. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/polipeptido-pancreatico> [Internet]. www.cancer.gov. 2011 [cited 2022 Aug 10]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/polipeptido-pancreatico>
9. Examen de estimulación de secretina: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. medlineplus.gov. [cited 2022 Aug 10]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003892.htm>
10. Taquicinia (neurotransmisor): funciones y características [Internet]. medicoplus.com. 2020. Disponible en: <https://medicoplus.com/neurologia/taquicinia>
11. ¿Qué es un tumor neuroendocrino pancreático? [Internet]. www.cancer.org. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tumor-neuroendocrino-pancreatico/acerca/que-es-tumor-neuroendocrino.html>
12. Medina-Zamora P, Omar J, Autor Para Correspondencia L-F. Revista Médica Revista Médica MD Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento [Internet]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2015/md152e.pdf>
13. Romera López A, Rodríguez D, Martínez Domínguez A, López-Cantarero Ballesteros M, Ramón J, Ruiz M. Gastrinomas: tratamiento quirúrgico: indicaciones y opciones técnicas. Actualización (Cir Andal [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 10];20:37. Disponible en:

<https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2009/2009-vol20-n1-act6.pdf>

14. RESERVADOS IU -- TLD. Orphanet: Glucagonoma [Internet]. www.orpha.net. [cited 2022 Aug 10]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=97280
15. Minhuyen Nguyen. Vipoma. [Internet]. www.msmanuals.com. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-gastrointestinales/tumores-del-aparato-digestivo/vipoma>