

## ORIENTACIÓN

Es un capítulo amplio en el que deben revisarse con atención algunos subtemas. Es importante recordar la clínica, la etiología y el tratamiento de la hiperprolactinemia; la presentación clínica y el manejo de la apoplejía hipofisaria y, también, la diabetes insípida y especial atención al diagnóstico y manejo del hipogonadismo en los últimos años.

## 2.1. Hiperprolactinemia

### Etiología

En condiciones normales, la concentración de PRL es algo mayor en la mujer ( $< 20\text{-}25\text{ ng/ml}$  o  $\mu\text{g/l}$ ) que en el varón ( $< 15\text{-}20\text{ ng/ml}$  o  $\mu\text{g/l}$ ). Durante la gestación, los valores aumentan progresivamente hasta el parto (valores máximos entre  $100\text{-}250\text{ ng/ml}$ ). La causa más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es la **gestación (fisiológica)**. La causa patológica más frecuente son los **fármacos** (Tabla 1).

<b>Hipersecreción fisiológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Embarazo (PRL <math>&lt; 250\text{ ng/ml}</math>). Causa más frecuente en población general</li> <li>Lactancia, estimulación de la pared torácica, sueño, estrés</li> </ul>
<b>Lesión hipotálamo-hipofisaria que produce compresión del tallo hipofisario (efecto tallo) (PRL <math>&lt; 100\text{-}150\text{ ng/ml}</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores</li> <li>Craneofaringioma</li> <li>Meningioma</li> <li>Disgerminoma</li> <li>Metástasis</li> <li>Silla turca vacía</li> <li>Hipofisitis linfocitaria</li> <li>Adenoma con compresión del tallo</li> <li>Granulomas</li> <li>Quistes de Rathke</li> <li>Radiación</li> <li>Traumatismos</li> <li>Sección del tallo hipofisario</li> <li>Cirugía supraselar</li> </ul>
<b>Hipersecreción hipofisaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolactinoma (el valor suele relacionarse con el tamaño; valores <math>&gt; 250\text{ ng/ml}</math> en macroprolactinomas)</li> <li>Acromegalia (cosecretor de GH y PRL)</li> </ul>
<b>Trastornos sistémicos (PRL <math>&lt; 100\text{ ng/ml}</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal crónica</li> <li>Cirrosis hepática</li> <li>Hipotiroidismo</li> <li>Crisis comiciales</li> </ul>
<b>Fármacos (PRL <math>&lt; 150\text{ ng/ml}</math>) Causa patológica más frecuente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antipsicóticos de primera generación: clorpromazina, flufenazina, haloperidol</li> <li>Antipsicóticos de segunda generación: paliperidona, risperidona, asenapina, olanzapina, ziprasidona</li> <li>Antidepresivos cíclicos: clomipramina, amitriptilina</li> <li>Antidepresivos ISRS: citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina</li> <li>Antieméticos: metoclopramida, domperidona</li> <li>Antihipertensivos: metildopa, verapamilo</li> <li>Opiáceos: metadona, morfina</li> <li>Estrógenos y antiandrógenos</li> </ul>

**Tabla 1.** Etiología de la hiperprolactinemia (MIR 12-13, 62)

Se debe realizar pruebas de imagen (RM hipotálamo-hipofisaria) para descartar la presencia de enfermedad hipofisaria o hipotalámica ante cualquier hiperprolactinemia que no esté claramente justificada por una causa fisiológica o sistémica.

Un 10-25% de los pacientes con hiperprolactinemia presentan **macroprolactinemia**. En este caso, la elevación de prolactina se debe a la presencia de formas de PRL de alto peso molecular unidas a anticuerpos de tipo IgG, que son **inmunológicamente detectables pero biológicamente inactivas**. Se debe **sospechar ante cualquier paciente con hiperprolactinemia que no asocia síntomas**, y su diagnóstico se confirma al detectar una disminución  $> 40\%$  respecto al valor basal tras la precipitación de la muestra con polietilenglicol (PEG). No precisa la realización de prueba de imagen ni tratamiento.

En otras ocasiones, cuando la concentración de prolactina es muy elevada (p. ej.  $5.000\text{ ng/ml}$ ), se produce lo que se denomina **"efecto hook"**, que consiste en el **bloqueo de los anticuerpos empleados en la determinación de prolactina por la elevada cantidad de hormona**, que provoca un resultado falsamente normal o sólo levemente elevado ( $< 200\text{ ng/ml}$ ). Se debe **sospechar ante un paciente con un macroadenoma y clínica asociada** evidente que presenta **elevaciones sólo modestas de las cifras de prolactina**.

### Manifestaciones clínicas

El exceso de prolactina produce una **inhibición de la GnRH** o LHRH hipotalámica que dará lugar a un **hipogonadismo central** (MIR 18-19, 91). Así, la **mujer** en edad fértil con hiperprolactinemia presenta **anomalías del ciclo menstrual**, como oligomenorrea o **infertilidad debida a ciclos anovulatorios**. La **galactorrea** (producción de leche fuera del periodo posparto) se observa en el 30-90% de las mujeres en edad fértil con hiperprolactinemia. La **asociación de amenorrea y galactorrea indica exceso de prolactina en el 75% de los casos**. En el **varón** los síntomas más característicos son la **disminución de libido, impotencia e infertilidad** y, más a largo plazo, **pérdida de masa muscular, de caracteres sexuales secundarios y osteoporosis**. La **hiperprolactinemia del varón y de la mujer en edad no fértil** (antes de la menarquia y tras la menopausia) **rara vez produce ginecomastia o galactorrea**.

### Datos de laboratorio y diagnóstico diferencial

Se debe realizar una **determinación de PRL en todo paciente con hipogonadismo central o galactorrea**. La PRL es una hormona de estrés y sus valores **pueden aumentar por el estrés de la venopunción (falsos positivos)**. Por este motivo, se recomienda tener varias determinaciones en situación basal (extrayendo la segunda muestra de una vía periférica colocada **15-20 minutos antes**). Además, **la PRL se secreta en pulsos y, por tanto, una sospecha clínica elevada obligaría a repetir las determinaciones de PRL si el resultado ha sido normal (falso negativo)** (MIR 11-12, 20).

No existe ninguna prueba inicial que permita diferenciar las diversas causas de hiperprolactinemia cuando los valores de PRL no son muy elevados (es posible encontrar un valor de 80 ng/ml en una mujer embarazada, en las causas sistémicas como la insuficiencia renal, con los fármacos, con un pequeño prolactinoma y con una gran lesión que comprima el tallo hipofisario o destruya el hipotálamo). Sin embargo, los niveles de PRL pueden orientar hacia una causa concreta. De esta forma, unos niveles de PRL > 250 ng/ml orientan a un prolactinoma (probablemente un macroprolactinoma), mientras que unos valores de PRL < 100 ng/ml en presencia de una lesión hipofisaria mayor de 1 cm orientan a un tumor hipofisario que eleva PRL por compresión del tallo hipofisario (efecto tallo).

Pruebas complementarias

Hay que realizar pruebas de imagen (RM) de la región hipotálamo-hipofisaria a todos los pacientes que presenten una hiperprolactinemia que no esté claramente justificada (embarazo, enfermedad sistémica), ya que los mismos niveles de PRL pueden deberse a un pequeño prolactinoma o a una gran lesión que produce compresión del tallo hipofisario (MIR 11-12, 19).

Se habla de **hiperprolactinemia idiopática** cuando no se detectan anomalías radiológicas y se ha descartado la gestación, las causas sistémicas, los fármacos y la existencia de macroprolactinemia. En ocasiones, estas hiperprolactinemias idiopáticas son en realidad microprolactinomas que no se objetivan en la RM por ser muy pequeños. En los pacientes en tratamiento con un fármaco que puede elevar los niveles de PRL, se debe realizar otra determinación tras la suspensión del mismo, si esta medida se puede hacer con seguridad. Si no es posible la retirada por motivos clínicos, hay que realizar una prueba de imagen hipotálamo-hipofisaria, especialmente si los síntomas de hiperprolactinemia se iniciaron antes del inicio de toma del fármaco.

Recuerda

La causa más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es el embarazo y la causa patológica más común son los fármacos. Por ello, ante cualquier hiperprolactinemia se debe tener en cuenta ambas posibilidades. La concentración de prolactina puede orientar a la etiología de la misma (> 250 ng/ml orienta a un prolactinoma, probablemente macroprolactinoma).

Prolactinomas

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes. Se dividen en microadenomas/microprolactinomas (< 10 mm) (Figura 1) y macroadenomas/macroprolactinomas (≥ 10 mm). La concentración de prolactina suele relacionarse (aunque no siempre) con el tamaño del adenoma. Así, los microprolactinomas suelen cursar con prolactinemias < 250 ng/ml, los prolactinomas > 1 cm con prolactinemias > 250 ng/ml y los macroprolactinomas > 2 cm suelen hacerlo con prolactinemias > 1.000 ng/ml.

Un macroadenoma hipofisario con elevación discreta de PRL (<100-150ng/ml) suele ser un adenoma no funcionante con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario, aunque en un paciente muy sintomático habría que pensar en el “efecto hook” referido anteriormente y, en casos más raros, en prolactinomas poco diferenciados o con un gran componente quístico (“poco celulares”).

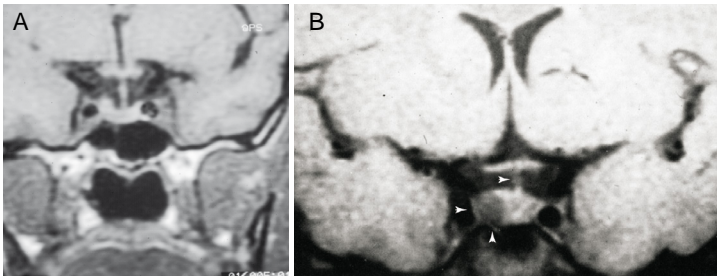


Figura 1. (A) Región selar normal. (B) Microadenoma hipofisario (las puntas de quiasma muestran desviación del tallo)

A. Manifestaciones clínicas

Los prolactinomas son más frecuentes en las mujeres y, globalmente, los microprolactinomas son más habituales que los macroprolactinomas. Sin embargo, el tamaño suele depender de la expresividad clínica de la enfermedad. El 90% de los pacientes con microprolactinomas son mujeres (la clínica en la mujer en edad fértil no pasa desapercibida y se diagnostican pronto) y el 60% de los pacientes con macroprolactinomas son varones (los síntomas pasan desapercibidos y el retraso en acudir al médico explica la mayor frecuencia de tumores voluminosos). Además de la clínica derivada de la hiperprolactinemia, los macroprolactinomas pueden producir síntomas por compresión o invasión de estructuras alrededor de la silla turca (alteración visual, cefalea, etc.). En las mujeres posmenopáusicas y en la infancia la presentación clínica más frecuente al diagnóstico será la asociada al efecto masa.

B. Tratamiento

- Los objetivos del tratamiento son (Tabla 2):
- **Controlar el efecto masa del prolactinoma:** déficit de otras hormonas hipofisarias, defectos visuales, afectación de nervios craneales, cefalea, rinoliquorrea.
  - **Controlar el efecto de la hiperprolactinemia:** hipogonadismo (oligoamenorrea, disfunción eréctil e impotencia, infertilidad, osteoporosis u osteopenia) y galactorrea.

Prolactinomas: indicaciones de tratamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Microprolactinomas:</b> en los siguientes casos<ul style="list-style-type: none"><li>- Mujeres: deseo de embarazo, hipogonadismo grave con alto riesgo de osteoporosis, galactorrea molesta, disminución libido</li><li>- Varones: disminución libido o potencia sexual, esterilidad</li></ul></li><li>• <b>Macroprolactinomas:</b> se tratan siempre</li></ul>

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento de los prolactinomas (MIR 15-16, 86; MIR 09-10, 73)

Los macroprolactinomas siempre deben tratarse, mientras que los microprolactinomas poco sintomáticos (premenopáusicas con ciclos regulares y galactorrea tolerable o mujeres posmenopáusicas con galactorrea tolerable) o asintomáticos pueden vigilarse periódicamente mediante determinaciones de PRL, puesto que la posibilidad de crecimiento es baja (MIR 09-10, 73). El mismo proceder se aplica a aquellos pacientes con hiperprolactinemia idiopática.

Los pacientes asintomáticos con hiperprolactinemia secundaria a fármacos no requieren tratamiento. En aquellos pacientes con sintomatología lo ideal sería la retirada del fármaco o su sustitución por otro fármaco no asociado a hiperprolactinemia (quetiapina, aripiprazol). En los casos en los que no sea posible la retirada/sustitución del fármaco, se puede valorar utilizar agonistas dopaminérgicos (con vigilancia estrecha en casos de patología psiquiátrica, ya que el uso de agonistas dopaminérgicos puede empeorar el cuadro psiquiá-

trico); otra opción sería el tratamiento estrogénico o androgénico con el fin de evitar la pérdida de masa ósea secundaria al hipogonadismo.

### C. Tratamiento médico

Los agonistas de la dopamina son el tratamiento de primera elección:

- **Agonistas dopaminérgicos clásicos.** Bromocriptina es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva para evitar la intolerancia por náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. La bromocriptina consigue normalizar las cifras de PRL en un 70% de los pacientes con macroadenoma y reducir el tamaño tumoral en un 50% de los casos. Su vida media es corta, por lo que se suele administrar 2-3 veces/día.
- **Agonistas dopaminérgicos modernos.** Aunque el coste de quinagolida y cabergolina es mayor, presentan menos efectos secundarios que los anteriores y son más eficaces. La cabergolina tiene una vida media larga y se administra 1-3 veces/semana. Los macroprolactinomas que no responden a los agonistas clásicos sí pueden hacerlo a estos fármacos, por lo que, ante la falta de respuesta a bromocriptina, el primer paso es el cambio a un agonista más potente, generalmente cabergolina, con el que se va a obtener respuesta hasta en el 60% de los casos resistentes.

Globalmente, la cabergolina consigue una normalización de las cifras de PRL en más del 80% de los pacientes con microadenoma y la reducción de tamaño tumoral en el 70% de los pacientes con macroprolactinomas, por lo que en la actualidad se considera el fármaco de elección. Alrededor del 20% de los pacientes son resistentes a agonistas dopaminérgicos.

Se ha descrito la aparición de enfermedad valvular cardíaca en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina. No obstante, las dosis de cabergolina utilizadas en pacientes con hiperprolactinemia son muy inferiores a las requeridas en esta enfermedad y la mayoría de estudios observacionales no ha mostrado efectos deletéreos sobre el corazón. A pesar de esto, a los pacientes que reciben dosis altas de cabergolina (> 2 mg/semana) se les recomienda la realización de ecocardiografía bianual.

**Retirada del tratamiento.** En pacientes en los que se normalizan los niveles de PRL y se produce una desaparición del adenoma hipofisario o una importante reducción del mismo tras al menos 2 años de tratamiento con agonistas dopaminérgicos, se ha observado cómo hasta en un 25% de los casos los niveles de PRL se mantienen dentro del rango de la normalidad y no se produce crecimiento tumoral tras la suspensión del mismo, si bien a largo plazo esta cifra podría reducirse hasta sólo un 5%. Por ello, tras este periodo de tratamiento se puede intentar la suspensión del mismo siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- Normalización de los niveles de PRL durante el tratamiento.
- Reducción del tamaño tumoral  $\geq 50\%$  respecto al tamaño inicial.
- Seguimiento estrecho del paciente durante al menos 5 años tras la retirada del mismo.

### D. Tratamiento quirúrgico

La cirugía (transesfenoidal endoscópica o transcraneal) rara vez es curativa en los macroprolactinomas. La cirugía es necesaria en los pacientes con defectos visuales persistentes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y en aquéllos que no toleran los agonistas dopaminérgicos. También puede ser necesaria la cirugía descompresiva en los tumores con gran componente quístico o hemorrágico para aliviar los síntomas visuales y la cefalea. La tasa de recidiva puede ser hasta del 50-80% para los macroprolactinomas. Suele ser necesario el tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos posquirúrgicamente.

### E. Radioterapia

Tiene un papel muy limitado en el tratamiento de los prolactinomas. Su indicación fundamental es la de aquellos pacientes con prolactinomas resistentes a agonistas DA y cirugía, con tendencia probada al crecimiento. Puede ser necesaria en los macroadenomas de crecimiento persistente a pesar del tratamiento médico o quirúrgico, o si tras la cirugía el paciente no curado no tolera los agonistas DA (Figura 2).

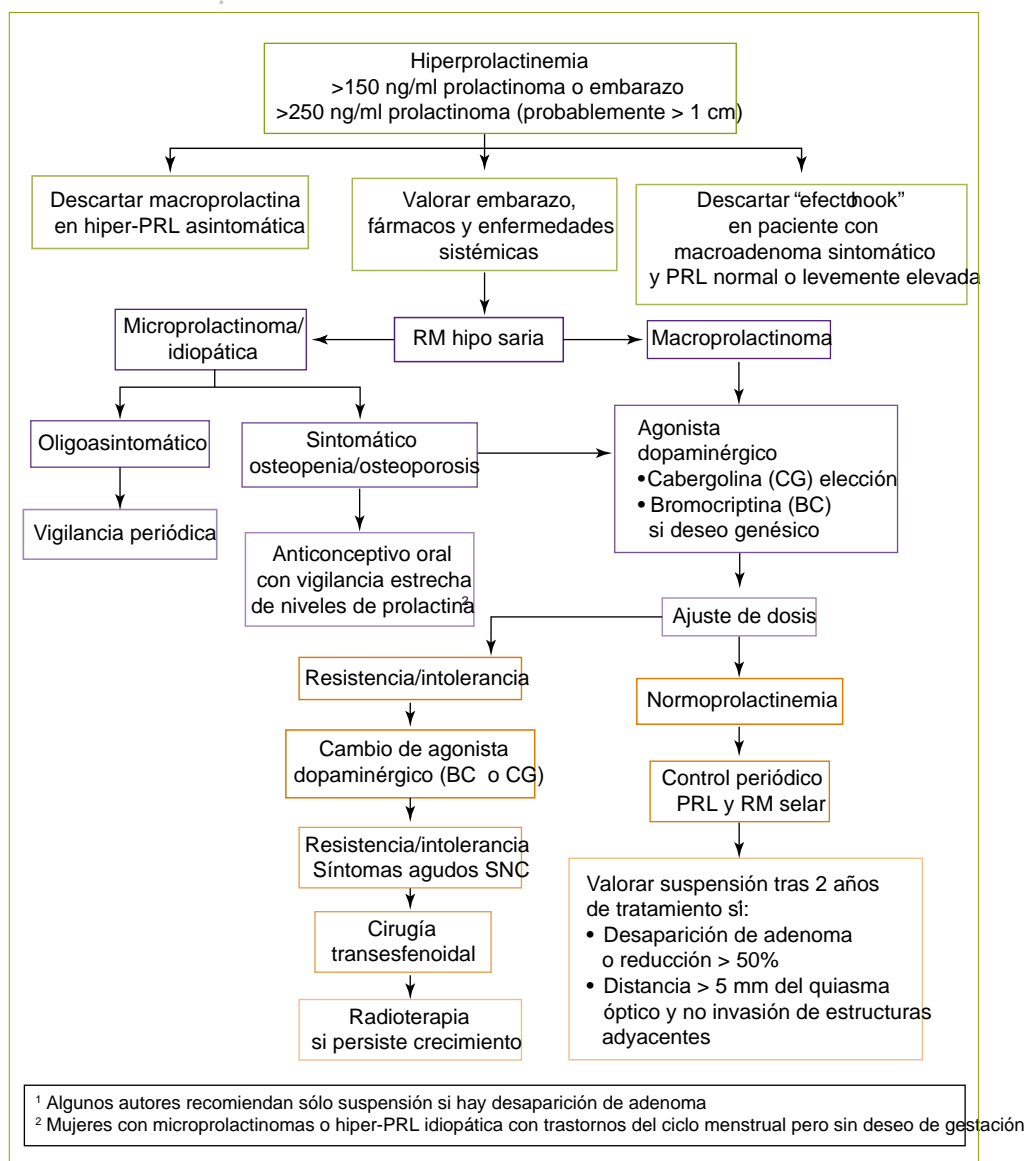


Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hiperprolactinemia/prolactinoma

Recuerda

Los microprolactinomas poco sintomáticos o asintomáticos pueden revisarse sin tratamiento. Los macroprolactinomas deben tratarse siempre. El tratamiento de elección en aquellos pacientes con indicación son los agonistas dopaminérgicos, bromocriptina o cabergolina; esta última más eficaz que la primera. Indicaciones de tratamiento quirúrgico son la persistencia de alteraciones campimétricas pese a tratamiento médico, la intolerancia a agonistas dopaminérgicos o la presencia de tumores con gran componente quístico o hemorrágico para disminuir la clínica compresiva.

F. Prolactinoma y embarazo

El 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones. Las complicaciones debidas al crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes en los macroprolactinomas (el 15-30% de estas pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral). **Bromocriptina es el agonista DA de elección en la gestación o cuando existen deseos de gestación por existir mayor experiencia de uso que con cabergolina.**

La bromocriptina no se ha asociado con efectos deletéreos para el feto, pero la recomendación actual es que se interrumpa el tratamiento en el caso de mujeres embarazadas con microprolactinomas. Para el seguimiento de las mujeres embarazadas con prolactinomas no es útil la determinación de las concentraciones de PRL y las campimetrías periódicas no son coste-efectivas, aunque algunos recomiendan su realización trimestral en el caso de macroprolactinomas o cuando existe cefalea o alteraciones visuales. La actitud ante el deseo de embarazo depende del tamaño del prolactinoma:

- **Pacientes con microprolactinomas.** Suspensión del tratamiento al confirmarse el embarazo. En aquellas pacientes que desarrollen síntomas visuales o por efecto masa (cefalea) se debe realizar una RM hipofisaria (sin contraste paramagnético) y reintroducir el agonista DA si es preciso.
- **Pacientes con macroprolactinomas intraselares.** Mantener el tratamiento con bromocriptina. Otros especialistas prefieren suspender el tratamiento con bromocriptina y realizar vigilancia periódica durante el embarazo al igual que en las pacientes con microprolactinomas.
- **Pacientes con macroprolactinomas de gran tamaño y/o con afectación extraselar.** No existe consenso acerca del proceder más adecuado. La mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, si bien algunos abogan por la cirugía transesfenoidal previa al embarazo.

Aquellas pacientes que experimentan síntomas por crecimiento tumoral pese a tratamiento farmacológico pueden requerir cirugía transesfenoidal y/o adelantar el parto.

2.2. Ginecomastia

La **ginecomastia** es la **proliferación benigna del tejido glandular mamario en el varón** debido a una alteración del balance testosterona/estrógenos. La disminución de la producción androgénica o resistencia a la acción de los andrógenos, el aumento en la síntesis de estrógenos, el aumento de conversión periférica de precursores estrogénicos, el bloqueo del receptor de andrógenos o el aumento de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) son mecanismos que la producen.

Se presenta como una tumoración justo bajo la aréola, que puede ser móvil, en ocasiones dolorosa y unilateral o bilateral (**MIR 15-16, 168**). La más frecuente es la **ginecomastia puberal persistente**. Le siguen en frecuencia la etiología **farmacológica** (espironolactona, cimetidina, inhibidores de 5- D-ductasa, ketoconazol, estrógenos, antiandrógenos, etc.) y la **idiopática**. Otras causas menos frecuentes son la cirrosis hepática, la insuficiencia renal crónica, el **hipogonadismo**, el hipertiroidismo o los **tumores** por secreción de **hCG o estradiol** (**Tabla 3**).

Ginecomastia	
Marcadores tumorales	<ul style="list-style-type: none"><li>• hCG</li><li>• α-fetoproteína</li></ul>
Hormonas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Testosterona</li><li>• FSH</li><li>• LH</li><li>• Estradiol</li><li>• TSH</li><li>• Prolactina (esta última no sería imprescindible en primer término salvo que se demuestre un hipogonadismo central)</li></ul>

Tabla 3. Pruebas bioquímicas a solicitar en el estudio de una ginecomastia

El diagnóstico diferencial se realiza con la **pseudoginecomastia** (aumento mamario por tejido graso) y con el **cáncer de mama** (en este caso la presentación clínica suele ser unilateral, como una tumoración excéntrica al complejo aréola-pezón, no dolorosa, de consistencia aumentada y, en ocasiones, asociada a adenopatías axilares o **telorrea**), **para lo que pueden ser útiles la realización de mamografía o ecografía mamaria.**

El manejo de la ginecomastia depende de su etiología (suspensión del fármaco causante, tratamiento con testosterona en el hipogonadismo, etc.). **En la ginecomastia idiopática la observación suele ser el proceder habitual, ya que no es rara su resolución espontánea, aunque si la evolución de la misma es mayor de 1 año, habrá que recurrir al tratamiento quirúrgico** (la resolución pasado este tiempo es más rara, por haberse desarrollado ya tejido fibroso). **Se puede emplear tratamiento médico en casos de menos de 1 año de evolución en pacientes con ginecomastia dolorosa o con afectación psicológica** (tanto adolescentes como adultos). Se suele emplear moduladores selectivos del receptor de estrógenos (**tamoxifeno**), aunque su eficacia es limitada (**mejoran el dolor, pero no consiguen resolver el aumento del tejido glandular totalmente**) y han de suspenderse si no hay **mejoría en 2-3 meses**.

2.3. Exceso de hormona de crecimiento: acromegalia y gigantismo

Etiología

La causa más frecuente de acromegalia (95%) es el **adenoma hipofisario productor de GH**. El 75% de los casos se deben a macroadenomas y el tamaño suele ser más voluminoso y el comportamiento más agresivo en los pacientes más jóvenes. Los carcinomas productores de GH son raros y se diagnostican sólo por la presencia de metástasis. A los tumores que producen invasión local se les denomina adenomas invasores.



## Manifestaciones clínicas

El exceso de GH produce acromegalia, enfermedad crónica debilitante asociada a un crecimiento exagerado de los huesos y partes blandas. Cuando el exceso de GH aparece **en niños (antes del cierre de las epífisis) se produce un aumento del crecimiento lineal denominado gigantismo. En los adultos (tras el cierre de las epífisis) se produce un crecimiento exagerado de partes óseas (manos, pies, perímetro craneal, prognatismo) y blandas (lengua, bocio, hepatomegalia, esplenomegalia) (Figura 3).**

La hipertrofia laríngea determina una voz cavernosa y el aumento del metabolismo produce sudoración (manos pastosas). Los pacientes con acromegalia presentan, además de los rasgos típicos, un **incremento de la mortalidad que dependerá fundamentalmente de causas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias. Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa en el 50% y DM clínica en el 10-15%.**

Existe hipertensión arterial en un tercio de los casos, así como aumento del grosor de la pared ventricular (miocardiopatía e insuficiencia cardíaca). Aparecen con más frecuencia que en la población general aneurismas intracraniales. Puede existir apnea del sueño hasta en el 50% de los casos. Muchos acromegálicos padecen síntomas neurológicos y osteomusculares, como cefalea, síndrome del túnel del carpo, debilidad muscular y artralgias (MIR 16-17, 90).

**Puede aparecer amenorrea con o sin hiperprolactinemia** (tumores cosecretores de GH y PRL o hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario). **El hirsutismo es común. Aparecen con más frecuencia pólipos nasales.** La acromegalia también se ha asociado con un riesgo aumentado de aparición de pólipos en el colon, aunque la relación con el cáncer de colon no es tan evidente.

**Puede existir hipercalcemia y cálculos renales, y es frecuente la existencia de niveles de fosfato elevados. Sin embargo, la presencia de hipercalcemia suele deberse a la asociación con hiperparatiroidismo primario en el contexto de una MEN tipo 1.**

## Diagnóstico (Figura 4)

Las determinaciones aleatorias de GH no deben utilizarse para el diagnóstico de la acromegalia (la liberación en forma de picos limita su utilidad). La determinación de los **niveles de IGF-1** es la primera prueba a realizar ante la sospecha clínica de acromegalia. Si el resultado de la IGF-1 es positivo (elevados para la edad y sexo del paciente), se debe confirmar el diagnóstico comprobando la **ausencia de supresión de los niveles de GH en presencia de hiperglucemia** (se realizará una sobrecarga oral de glucosa [SOG]). El diagnóstico se confirma al objetivar niveles de GH a las 2 horas de una sobrecarga oral con 75 g glucosa  $> 1 \mu\text{g/l}$  ( $> 0,3 \mu\text{g/l}$  con ensayos ultrasensibles). Los pacientes acromegálicos pueden presentar respuestas paradójicas de GH a otros estímulos hipotalámicos que, en condiciones normales, no la estimulan: TRH (50%) y GnRH (10-15%). En acromegálicos, la bromocriptina y la cabergolina suelen inhibir la secreción de GH (50% de los casos), al contrario que en sujetos sanos, que la estimulan.

**Una vez establecido el diagnóstico bioquímico de acromegalia, hay que efectuar estudios de imagen (RM hipofisaria).** Al igual que en cualquier otro macroadenoma hipofisario, si la causa de la acromegalia es un macroadenoma hipofisario, si la causa de la acromegalia es un macroadenoma hipofisario, si la causa de la acromegalia es un macroadenoma hipofisario,

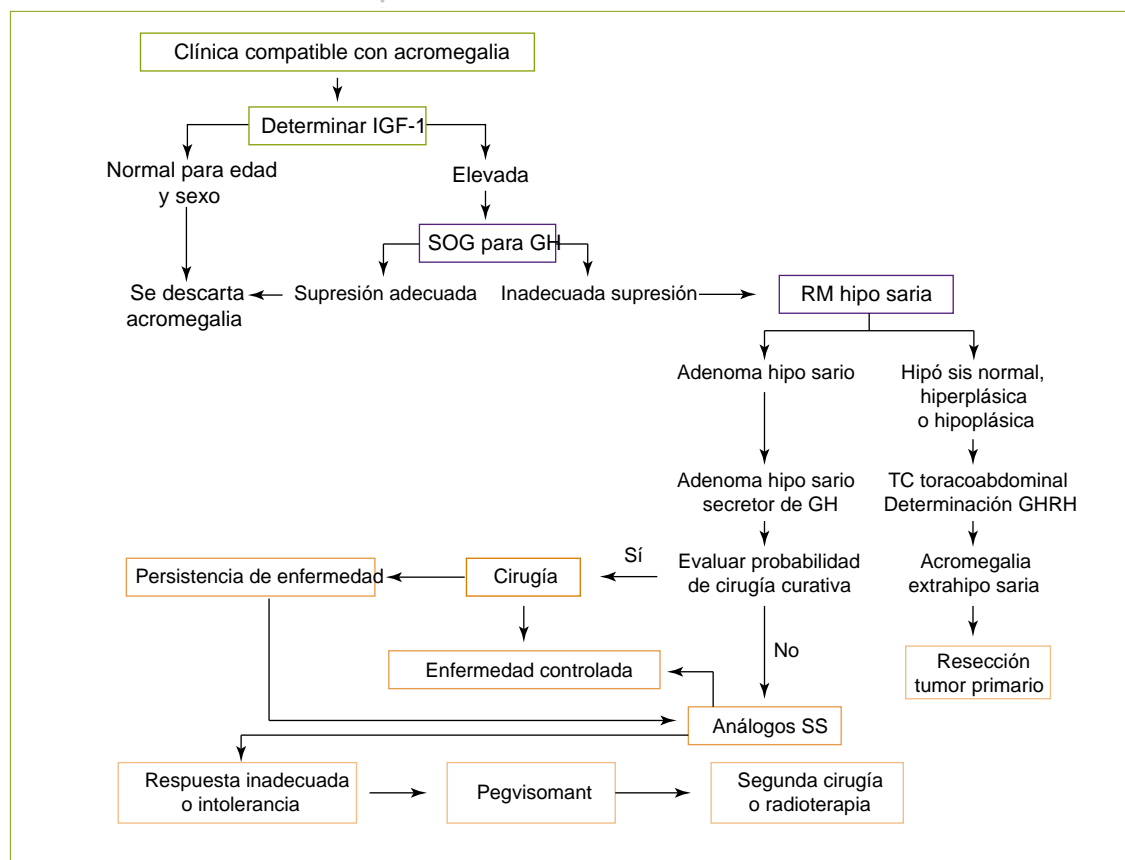


Figura 4. Diagnóstico y tratamiento de la acromegalia



Figura 3. Fenotipo del paciente acromegálico: facies característica, prognatismo, aumento de separación interdentaria, crecimiento acral y osteoartropatía

noma, se realizará estudios del campo visual para descartar compresión del quiasma óptico y una evaluación completa de la función hipofisaria para descartar la existencia de panhipopituitarismo. En todos los pacientes acromegálicos se aconseja realizar en el momento del diagnóstico una colonoscopia y cribado de las posibles complicaciones (HTA, DM, enfermedad cardiovascular, osteoartropatía y apnea del sueño).

Recuerda

El 95% de los casos de acromegalia se debe a la presencia de un adenoma hipofisario productor de GH (en la mayoría de las ocasiones, un macroadenoma). Además de las características fenotípicas, la enfermedad cursa con un aumento de la mortalidad, fundamentalmente de origen cardiovascular. El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de unos niveles de IGF-1 elevados para edad y sexo junto con una GH que no se suprime tras la realización de una sobrecarga oral de glucosa.

Tratamiento (véase Figura 4)

A. Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento que potencialmente puede curar al paciente y se considera como tratamiento de elección en los microadenomas y macroadenomas potencialmente resecables. En aquellos macroadenomas con amplia extensión extraselar, aunque la cirugía no sea curativa, puede mejorar la respuesta al tratamiento médico posterior. La tasa de curación quirúrgica es del 40% en los macroadenomas y del 90% en los microadenomas.

B. Radioterapia

Se utiliza en aquellos pacientes no curados tras la cirugía o cuando está contraindicada o el paciente la rechaza. Hoy en día es un tratamiento de segunda o tercera elección. La radiación con partículas pesadas es útil para disminuir la concentración de GH en la acromegalia, aunque su efecto tarda mucho tiempo en aparecer. No se utiliza en los pacientes con extensión supraselar (riesgo de afectar al quiasma óptico). El riesgo de hipopituitarismo a 10 años ronda el 50%.

C. Tratamiento médico (Tabla 4)

El tratamiento médico de elección en la acromegalia son los análogos de la somatostatina, capaces de normalizar las concentraciones de GH e IGF-1 y de reducir el tamaño tumoral en la mitad de los casos de acromegalia. Pueden utilizarse como primera opción terapéutica (no totalmente consensuado) en pacientes con un riesgo quirúrgico inaceptable, rechazo del

paciente al tratamiento quirúrgico o en presencia de un macroadenoma con escasa probabilidad de ser resecado completamente. Su utilización preoperatoria en pacientes con macroadenomas mejora el resultado quirúrgico. Como segunda opción terapéutica están indicados tras un tratamiento quirúrgico que no consigue la curación del paciente. Los efectos colaterales más frecuentes son esteatorrea y dolor abdominal, que desaparecen en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo a largo plazo de coleditis es alto (25%). Preparados:

- Octreotida.** Se aplica por vía subcutánea, en dosis repetidas diariamente o en forma de liberación retardada (vía intramuscular o subcutánea profunda) en dosis única, cada 28 días.
- Lanreotida.** Vía intramuscular o subcutánea profunda, en dosis única, cada 14 días, o 28 en caso de la formulación de liberación retardada (lanreotida autogel).

**Pegvisomant** es un fármaco que actúa como antagonista del receptor de GH y que ha demostrado normalizar las cifras de IGF-1 en el 95% de los pacientes. Se administra vía subcutánea en inyecciones diarias. Está indicado tras los análogos de somatostatina, en caso de no alcanzar con estos fármacos criterios de curación, o por la aparición de efectos secundarios graves.

Efectos secundarios asociados al fármaco son la elevación de enzimas hepáticas que requiere monitorización periódica y la aparición de lipodistrofia en el sitio de administración e incluso a distancia del mismo. La monitorización del tratamiento se realiza sólo con los niveles de IGF-1.

Los agonistas dopaminérgicos, fundamentalmente cabergolina, pueden utilizarse como tratamiento coadyuvante en dosis superiores a las utilizadas para el prolactinoma. Son más eficaces en pacientes que presentan cosecreción de PRL. Se suele usar en combinación con agonistas de la somatostatina en pacientes con respuesta subóptima a estos últimos.

D. Criterios de curación y enfermedad controlada

La normalización de los niveles de IGF-1 tras la cirugía inicial implica que la enfermedad está controlada (si además la GH se suprime tras la sobrecarga oral de glucosa, se podrá decir que el paciente se ha curado; si no es así, se podría hablar de una “curación parcial”). En este caso no es necesario más tratamiento pero sí observación. Si es preciso emplear tratamiento médico (análogos de somatostatina) tras la cirugía, los objetivos de dicho tratamiento serán la normalización de la IGF-1 y una GH < 1 µg/l al azar (o < 0,4 µg/l con técnicas ultrasensibles) durante el mismo (los análogos de somatostatina alteran la respuesta fisiológica a la sobrecarga oral de glucosa e impiden el uso de esta prueba).

Cuando se alcanzan estos criterios, la mortalidad se equipara a la de la población general. Todos los pacientes acromegálicos precisan seguimiento y evaluación a largo plazo para detectar la recidiva de la enfermedad (Tabla 5).

	Cirugía		Análogos de SS	Pegvisomant	Cabergolina	Radioterapia
	MICROadenoma	MACROadenoma				
Normalización IGF-1	90%	40%	50%	95%	Hasta 40%	50% a los 10 años
Reducción tamaño tumoral	95%	70%	50%	No	No hay datos	95%
Complicaciones y efectos secundarios	<ul style="list-style-type: none"><li>Hipopituitarismo raro</li><li>DI 5%</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Hipopituitarismo 15%</li><li>DI 10%</li></ul>	Efectos secundarios GI, litiasis biliar	Hepatotoxicidad	Náuseas, congestión nasal, hipotensión ortostática	<ul style="list-style-type: none"><li>Hipopituitarismo 50% a los 10 años</li><li>Déficits neurológicos</li></ul>

Tabla 4. Tratamientos en acromegalia (SS: somatostatina; DI: diabetes insípida; GI: gastrointestinales)

Criterios diagnósticos
Aumento de IGF-1 de acuerdo a edad y sexo
Sobrecarga oral de glucosa para GH (120 min): GH > 1 µg/l o > 0,3 µg/l con ensayos ultrasensibles
Criterios de curación
IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo
Sobrecarga oral de glucosa para GH (120 min): GH < 1 µg/l o < 0,4 µg/l con ensayos ultrasensibles
Criterios de control de enfermedad en pacientes en tratamiento con análogos de SS
GH basal aleatoria < 1 µg/l
IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo
Criterios de control de enfermedad en pacientes en tratamiento con pegvisomant
GH no sirve puesto que está elevada con este tratamiento
IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo

**Tabla 5.** Criterios diagnósticos y de curación. Acromegalia y gigantismo

## 2.4. Déficit de hormona de crecimiento en el adulto

### Etiología

La **causa más frecuente** en el adulto son los **tumores hipofisarios y parase-lares y/o el tratamiento quirúrgico/radioterápico de los mismos** (90% de los casos). Tras la cirugía, un 80% tiene déficit de GH y casi un 100% lo presenta a los 5 años de la radioterapia hipofisaria.

### Clínica

Existe evidencia científica de que el déficit de GH en el adulto produce un conjunto de alteraciones metabólicas, alteración de la composición corporal, disminución de la capacidad de ejercicio y actividad física, y alteraciones psicológicas y de la calidad de vida (**Tabla 6**).

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de grasa corporal</li> <li>Disminución de masa muscular</li> <li>Disminución de fuerza física</li> <li>Disminución de sudoración</li> <li>Disminución de vitalidad</li> <li>Alteración psicológica y de calidad de vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrepeso</li> <li>Aumento de adiposidad abdominal</li> <li>Hipotrofia muscular</li> <li>Piel fina y seca</li> <li>Afectividad deprimida</li> </ul>

**Tabla 6.** Clínica del déficit de GH del adulto

### Diagnóstico

- IGF-1 basal.** Prueba que suele usarse por su sencillez y especificidad, aunque hasta un 40% de los adultos con déficit de GH **puede tener valores normales** de IGF-1, por lo que no sería la prueba más sensible para el diagnóstico. Si existe enfermedad hipotálamo-hipofisaria confirmada y panhipopituitarismo, una IGF-1 baja es suficiente para hacer el diagnóstico de déficit de GH del adulto. Ante resultados equívocos de IGF-1 se deben emplear test de estímulo para GH.
- Hipoglucemia insulínica.** Test de estímulo de referencia (**gold standard**). El déficit de GH se define como la incapacidad para alcanzar un pico máximo estimulador > 5 µg/l durante la hipoglucemia.

- Otros test de estimulación.** El más empleado por presentar menos falsos positivos, es el test de estimulación con arginina-GHRH. Se puede emplear también la arginina-L-dopa y el glucagón.

### Tratamiento

El beneficio del tratamiento sustitutivo está claramente establecido en términos de incremento de la masa muscular y disminución del tejido adiposo. En España, la **indicación** actual de tratamiento con GH en el adulto se establece para:

- Pacientes con un déficit grave debido a una alteración orgánica** o morfológica del eje hipotálamo-hipofisario, con **coexistencia** al menos **de otro déficit hormonal hipofisario (excepto de PRL)**, adecuadamente sustituido antes de valorar el inicio de GH.
- Pacientes con déficit de GH aislado de la infancia que persiste tras re-evaluación en la edad adulta.**
- Pacientes con deleciones del gen de la GHRH, su receptor o del gen de GH.**
- Pacientes con déficit de GH de la infancia asociado a algún otro déficit que no precisan reevaluarse.

La **dosis recomendada** es menor que en niños y **se debe aumentar**, si es necesario, **para mantener los niveles de IGF-1 aproximadamente en la mitad del rango normal para sexo y edad**. La monitorización del tratamiento se hace con los niveles de IGF-1.

La GH está **contraindicada en** presencia de enfermedad maligna activa, **enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria** no controlada, **hipertensión intracraneal**, **retinopatía diabética** preproliferativa o proliferativa e hipersensibilidad a GH o algunos de sus excipientes.

## 2.5. Alteraciones de las gonadotrofinas

### Tumores hipofisarios secretores de gonadotrofinas

Los tumores secretores de gonadotrofinas son **generalmente macroadenomas que producen habitualmente FSH o FSH junto a LH**; rara vez LH sola. En otros se encuentran cantidades normales de gonadotrofinas intactas con aumento de la producción de subunidades de éstas, sobre todo de la subunidad  $\alpha$ . En la mayoría de los casos no producen clínica derivada de la secreción hormonal (adenoma hipofisario clínicamente no funcionante), estimándose que más del 80% de los macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes son en realidad gonadotropinomas y producen clínica por efecto masa. Otras veces se diagnostican en varones por disminución de la libido y reducción de la concentración de testosterona (en ocasiones, la LH secretada es inactiva).

El **tratamiento de los macroadenomas productores de gonadotrofinas es similar al de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (cirugía, radioterapia o ambas).**

### Hipogonadismo hipogonadotrófico o central

El hipogonadismo hipogonadotrófico o central se caracteriza por **niveles séricos bajos de testosterona o estradiol, acompañados de concentracio-**

nes bajas de FSH y de LH. El déficit de gonadotrofinas puede ser congénito o adquirido. Entre los **trastornos hereditarios asociados a hipogonadismo central** se encuentran trastornos hipotalámicos como el **síndrome de Prader-Willi** y el **síndrome de Laurence-Moon-Biedl**.

El **síndrome de Kallman (MIR 15-16, 85)**, o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, se debe a un **déficit aislado de gonadotrofinas por un defecto en la síntesis o liberación de GnRH (mutación del gen KAL)**. La **secreción del resto de las hormonas hipofisarias suele mantenerse intacta**. Frecuentemente implica **anosmia o hiposmia, hipotrofia testicular, criptorquidia y malformaciones renales**. Los valores de LH, FSH y testosterona son bajos y no responden al estímulo con GnRH. Este trastorno se hereda de forma **recesiva ligado al cromosoma X** (las mujeres serían habitualmente portadoras que transmiten la enfermedad y los varones la padecen), o como rasgo autosómico dominante de expresividad variable.

Los defectos adquiridos de producción de GnRH son frecuentes: hiperprolactinemia, desnutrición, anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso y estrés inhiben la liberación de GnRH. También existe este déficit en la hemocromatosis y en algunos síndromes pluriglandulares autoinmunitarios (MIR 18-19, 90).

La testosterona es el tratamiento de elección en el hipogonadismo del varón que no desea fertilidad (Tabla 7), como lo es la terapia con estrógeno/progestágeno en la mujer premenopáusica.

Los pacientes con déficit de GnRH pueden alcanzar la fertilidad mediante el tratamiento con análogos de GnRH administrados de forma pulsátil (mediante bomba de infusión subcutánea) (MIR 15-16, 85; MIR 14-15, 90). Si el trastorno es hipofisario, será necesario administrar FSH y LH.

Tratamiento sustitutivo con testosterona	
Efectos deseables	<ul style="list-style-type: none"><li>Desarrollo y mantenimiento de caracteres sexuales secundarios</li><li>Aumento de libido, fuerza muscular y densidad mineral ósea</li><li>Disminución de masa grasa</li></ul>
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"><li>Acné</li><li>Síntomas de HBP</li><li>SAHS</li><li>Poliglobulia</li></ul>
Contraindicaciones	Cáncer de mama y próstata, hematocrito > 50%, PSA > 4, ICC mal controlada, tumores hepáticos previos o existentes
Formas de administración	<ul style="list-style-type: none"><li>Inyectada i.m.: propionato (2-4 veces/semana), cipionato (cada 2-4 semanas), undecanoato (cada 10-12 semanas)</li><li>Gel (administración diaria)</li></ul>

Tabla 7. Tratamiento sustitutivo con testosterona en el varón (HBP: hiperplasia benigna de próstata; SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.m.: intramuscular)

## 2.6. Alteraciones de la tirotrófina

### Hipotiroidismo central (hipotalámico o hipofisario)

Los pacientes con hipotiroidismo central no presentan bocio ni elevación del colesterol y suelen presentar déficit asociados de otras hormonas hipofisarias (Tabla 8). Se caracteriza por la existencia de niveles bajos de T4 con

cifras bajas o inadecuadamente dentro de la normalidad de TSH. Durante el tratamiento sustitutivo se utilizarán los niveles de T4 libre para controlar la eficacia del tratamiento.

	Hipotiroidismo primario	Hipotiroidismo central
T4, T3	Disminuidos	Disminuidos
TSH	Aumentada	Disminuida o inadecuadamente dentro de la normalidad
Colesterol	Aumentado	Normal
Bocio	Sí o no	No
Déficits hormonales asociados	No frecuentes	Sí frecuentes (ACTH-cortisol)
Tratamiento	Levotiroxina	Levotiroxina (+ otras hormonas, si precisa)
Seguimiento de tratamiento	TSH	T4 libre

Tabla 8. Características diferenciales entre hipotiroidismo primario e hipotiroidismo central

### Hipertiroidismo hipofisario

El **adenoma hipofisario secretor de TSH (TSHoma)** es muy poco frecuente (< 2% de los adenomas hipofisarios) y habitualmente se presenta como **macroadenoma**. Clínicamente cursa con síntomas derivados del efecto masa del tumor, junto con **hipertiroidismo y bocio difuso**. Desde un punto de vista bioquímico, el dato característico es la asociación de niveles elevados de T4 con valores de TSH elevados o inadecuadamente normales. Es característica la liberación de cantidades excesivas de subunidad D (cociente subunidad D/TSH aumentado).

El diagnóstico diferencial se plantea con la resistencia a las hormonas tiroideas (RHT), de la que clínicamente sólo se diferencia por la ausencia de tumor hipofisario demostrable en la RHT, el aumento de Dsubunidad de TSH (no presente en la RHT) y el aumento de TSH ante el estímulo con TRH que se produce en la RHT (menos frecuente en TSHoma). En ambos casos, la secreción de TSH disminuye tras el tratamiento con octreotida. El tratamiento de los adenomas productores de TSH va dirigido al tumor (cirugía + radioterapia).

## 2.7. Alteraciones de la corticotrofina

### Exceso de ACTH

- Síndrome de Nelson.** Se trata de un tumor hipofisario productor de ACTH descrito en pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral previa. Tiene un comportamiento agresivo, con tendencia a invadir estructuras adyacentes, y niveles muy elevados de ACTH que producen **hiperpigmentación**. Descrito como una complicación clásica (no actual) en pacientes con enfermedad de Cushing no curados tras la cirugía hipofisaria en los que se realizaba la suprarrenalectomía bilateral para resolver el hiperkortisolismo. Para prevenirlo, se aconsejaba realizar radioterapia hipofisaria al hacer la suprarrenalectomía bilateral.
- Síndrome de Cushing ACTH-dependiente.** Véase el Capítulo 04.



## Déficit de ACTH

La insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit de ACTH se puede observar de modo aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios. La **causa más frecuente de déficit reversible** de ACTH **es el tratamiento prolongado con glucocorticoides**. Clínicamente, se distingue de la insuficiencia suprarrenal primaria por la ausencia de hiperpigmentación y la ausencia de hiperpotasemia (ya que la vía mineralocorticoidea no se altera en el déficit de ACTH). Los pacientes pueden presentar hiponatremia, ya que el cortisol es necesario para eliminar agua libre.

## 2.8. Enfermedades del hipotálamo

Las enfermedades del hipotálamo anterior comprenden craneofaringiomas, gliomas del nervio óptico, tumores de células germinales, enfermedades granulomatosas, meningiomas del ala del esfenoides y aneurismas de la carótida interna.

Las lesiones del hipotálamo posterior comprenden gliomas, hamartomas, ependimomas, tumores germinales y teratomas (véase la Sección de Neurología y neurocirugía).

## 2.9. Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente el 10-15% de las neoplasias intracraneales y pueden producir síntomas locales relacionados con el crecimiento tumoral, síndromes de exceso hormonal y síntomas por déficits de hormonas hipofisarias. Se clasifican según su tamaño (microadenoma: < 10 mm; macroadenoma: ≥ 10 mm) y la estirpe celular adenohipofisaria de la que procedan.

### Manifestaciones clínicas

#### A. Manifestaciones endocrinas

Los tumores hipofisarios secretores más frecuentes son los prolactinomas (galactorrea e hipogonadismo central). Los tumores productores de GH (acromegalia) son los segundos en orden de frecuencia. Les siguen los adenomas corticotróficos (secretores de ACTH-enfermedad de Cushing), los adenomas productores de gonadotrofinas (la mayoría, clínicamente silentes) y los productores de TSH (hipertiroidismo central). El 15% de los tumores hipofisarios producen varias hormonas; la combinación más frecuente es la de GH y prolactina. El 30-40% de los adenomas hipofisarios operados son clínicamente no funcio-

nantes, pero algunos de estos tumores secretan grandes cantidades de subunidad  $\alpha$  que clínicamente pasa desapercibida. La mayor parte de los adenomas no funcionantes suelen ser voluminosos en el momento del diagnóstico. Los adenomas hipofisarios también pueden formar parte de la MEN-1.



#### B. Manifestaciones locales

Pueden existir defectos campimétricos, ya que el quiasma óptico se sitúa por delante y encima de la hipófisis, y la **expansión supraselar** de los adenomas puede comprimirlo. Si la extensión del adenoma se realiza lateralmente, invadiendo los senos cavernosos, se producen parálisis oculomotoras, la más frecuente la del III par craneal. Puede existir afectación del IV y del VI pares, y si se afecta el V par, aparece dolor y parestesias en su zona de distribución; además, también puede existir compresión de la arteria carótida. La cefalea es frecuente en los tumores voluminosos (Figura 5). La presencia de hidrocefalia y diabetes insípida (DI) orientaría más a patología hipotalámica (craneofaringioma).

El defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal (Figura 6) (MIR 10-11, 76; MIR 09-10, 60).

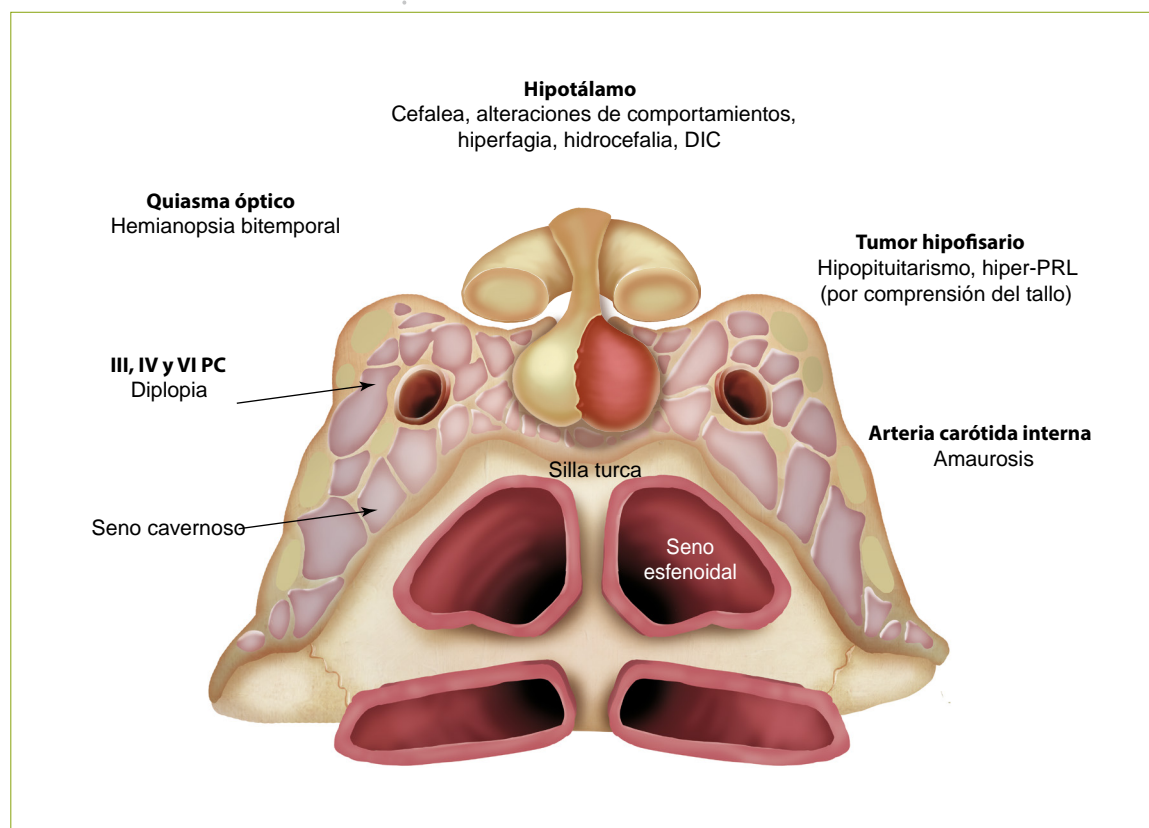


Figura 5. Clínica por efecto masa de los adenomas hipofisarios

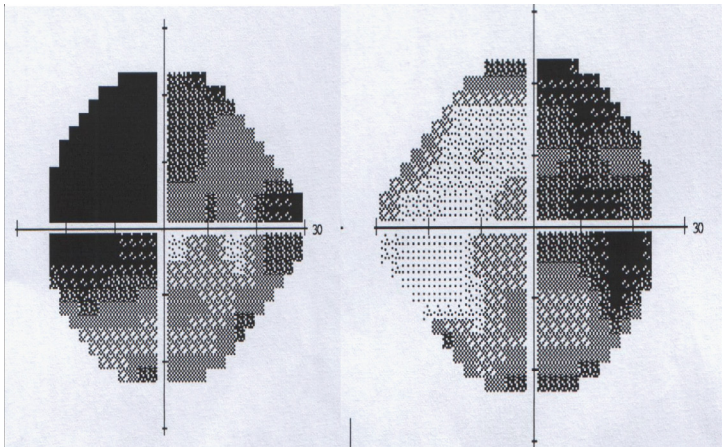


Figura 6. Campimetría con hemianopsia bitemporal secundaria a macroadenoma hipofisario

Diagnóstico diferencial

La existencia de un tumor hipofisario debe incluir un diagnóstico diferencial con otros tumores y masas selares (Tabla 9). Deben realizarse determinaciones hormonales para descartar hipersecreción y también para descartar déficit de hormonas hipofisarias por compresión del tejido hipofisario sano.

Hay que recordar que entre un 10-20% de la población general alberga **incidentalomas hipofisarios**, es decir, pequeños microadenomas o microquistes no secretores en los que la actitud implica sólo el seguimiento con pruebas de imagen y hormonales, al menos una vez anualmente los dos primeros años y, posteriormente, de forma más espaciada.

Tumores benignos	<ul style="list-style-type: none"><li>Adenoma hipofisario (lo más frecuente)</li><li>Craneofaringioma</li><li>Meningioma</li></ul>
Tumores malignos	<ul style="list-style-type: none"><li>Primario: sarcoma, cordoma, carcinoma hipofisario (muy raro), tumor de células germinales</li><li>Metástasis: pulmón, mama, linfoma</li></ul>
Otras lesiones	<ul style="list-style-type: none"><li>Lesiones quísticas: de la bolsa de Rathke, dermoide, aracnoideo</li><li>Granulomatosis: sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis</li><li>Hiperplasia hipofisaria: lactotrófica (embarazo), gonadotrófica, tirotrófica, somatotrófica (secreción ectópica de GHRH)</li><li>Abscesos hipofisarios</li><li>Hipofisitis linfocítica</li><li>Fístula arteriovenosa</li></ul>

Tabla 9. Diagnóstico diferencial de las masas selares

Apoplejía hipofisaria

El **infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario** produce un **síndrome llamativo caracterizado por cefalea intensa de inicio brusco, disminución del nivel de consciencia, irritación meníngea, oftalmoplejía y alteraciones pupilares**. Aunque es más frecuente en los tumores productores de GH y en los productores de ACTH, puede ser la primera manifestación de cualquier adenoma. El panhipopituitarismo es una secuela bastante frecuente. La apoplejía hipofisaria debe tratarse con glucocorticoides en dosis elevadas. **La descompresión neuroquirúrgica debe realizarse cuando exista compromiso visual, alteración del nivel de consciencia o alteración hipotálámica**. En ausencia de estos síntomas puede plantearse un manejo conservador, dado que algunos síntomas y signos pueden mejorar a lo largo de la primera semana (MIR 13-14, 96).

Tratamiento del adenoma hipofisario

El algoritmo terapéutico del adenoma hipofisario se resuen en la Figura 7.

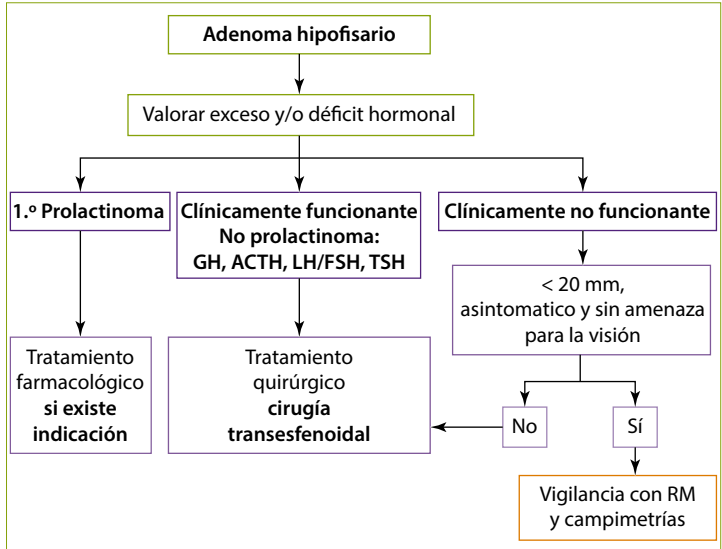


Figura 7. Algoritmo terapéutico de los adenomas hipofisarios.

A. Tratamiento médico

Los agonistas dopaminérgicos se consideran el tratamiento de elección de los prolactinomas. Los análogos de la somatostatina son el tratamiento complementario a la cirugía más eficaz en la acromegalia. Estos últimos pueden ser útiles también en los adenomas productores de TSH.

B. Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal de los microadenomas tiene una tasa de mortalidad del 0,27% y una morbilidad del 1,7%. Las complicaciones fundamentales comprenden rinorrea de líquido cefalorraquídeo (LCR), parálisis del III par y pérdida de visión. Es una técnica bastante segura que corrige la hipersecreción hormonal rápidamente. Sin embargo, la recidiva poscirugía puede alcanzar un 50% después de 5-10 años en los microprolactinomas y es también muy importante en los tumores productores de GH y en la enfermedad de Cushing.

La cirugía de los macroadenomas tiene una tasa de mortalidad < 1% y una morbilidad en torno al 6%. Las complicaciones más frecuentes son hipopituitarismo (10%), diabetes insípida transitoria (5%) y permanente (1%), rinorrea de LCR (3,3%), pérdida visual (1,5%), parálisis del III par permanente (0,6%) y meningitis (0,5%). La cirugía hipofisaria es poco útil en la curación de los tumores secretores de gran tamaño (sólo un 30% de los tumores productores de GH y PRL, y entre un 40-60% de los productores de ACTH). Las alteraciones de los campos visuales suelen revertir con la cirugía.

En los adenomas hipofisarios descubiertos casualmente, ≥ 2 cm, se recomienda la cirugía transesfenoidal. Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, < 2 cm, que no producen clínica por efecto masa, se encuentran alejados del quiasma óptico y no producen déficit de hormonas hipofisarias pueden seguirse con observación.

Si el tumor se reproduce, puede estar indicada la reintervención o la radio-terapia. El 10-20% de los adenomas no funcionantes se reducen de tamaño tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina.

## C. Radioterapia

La radioterapia convencional resulta eficaz para frenar el crecimiento tumoral (70-90%), pero no es útil para controlar de forma aguda la hipersecreción hormonal. Las principales complicaciones son el hipopituitarismo (50%) y la astenia postoperatoria, que puede llegar a durar varios meses.

El cuchillo γ (**gamma-knife**) administra una dosis 2-3 veces superior a la de la radioterapia convencional en una sola sesión. Los resultados en acromegalia son similares a los obtenidos con la radioterapia convencional, y se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

El tratamiento con partículas pesadas es eficaz en los tumores secretores, pero la respuesta es muy lenta. No se utiliza en los adenomas invasores y con extensión supraselar. Las complicaciones al tratamiento con partículas pesadas son hipopituitarismo (20%) y defectos campimétricos y oculomotores transitorios (1,5%).

### Recuerda

Los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes son los prolactinomas y los secretores de GH. Además de la clínica por hipersecreción hormonal, los macroadenomas hipofisarios pueden producir clínica por efecto masa: alteraciones visuales (hemianopsia bitemporal), alteraciones neurológicas (cefalea, alteración de pares craneales) y déficit de otras hormonas hipofisarias. El tratamiento de elección de los prolactinomas (si tienen indicación de tratamiento) es el tratamiento médico. El tratamiento de elección de los adenomas funcionantes (diferentes del prolactinoma) es la cirugía. Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, de < 2 cm, que no producen clínica por efecto masa, se encuentran alejados del quiasma óptico y no producen déficit de hormonas hipofisarias pueden seguirse con observación.

## 2.10. Hipopituitarismo

### Etiología

El hipopituitarismo es el déficit de una o varias hormonas hipofisarias y su etiología puede ser múltiple. En la forma aguda, la primera manifestación clínica será la dependiente del déficit de ACTH. En la forma progresiva, típica de un macroadenoma, el orden característico es el fallo inicial de GH, seguido de LH y FSH. Posteriormente, aparece el déficit de TSH y ACTH. Si aparece diabetes insípida, el defecto suele ser hipotalámico o afectar a la parte superior del tallo (**Tabla 10**).

<b>Idiopáticas o genéticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de hormona hipotalámica o hipofisaria</li> <li>Síntesis anómala de hormonas</li> </ul>
<b>Enfermedades infecciosas, granulomatosas e infiltrativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis</li> <li>Sífilis, micosis, bacterianas</li> <li>Hemocromatosis</li> </ul>
<b>Necrosis y alteraciones vasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necrosis posparto (síndrome de Sheehan)</li> <li>Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna</li> <li>Necrosis postraumática (TCE)</li> </ul>
<b>Enfermedades autoinmunitarias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipofisitis linfocitaria</li> </ul>
<b>Neoplasias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metástasis</li> <li>Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma)</li> <li>Macroadenomas hipofisarios</li> </ul>
<b>Yatrógenas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sección del tallo</li> <li>Radiación</li> <li>Hipofisectomía</li> </ul>

**Tabla 10.** Causas de hipopituitarismo

La **hipofisitis linfocitaria** o hipofisitis linfoide autoinmunitaria se asocia al embarazo y posparto. Se debe a una destrucción linfocitaria de la hipófisis. Algunas formas pueden producir hiperprolactinemia (por compresión del tallo hipofisario) y diabetes insípida (infundíbulo-neurohipofisitis). En la TC o RM aparece una masa que, tras la biopsia, muestra una infiltración linfocitaria. Algunos autores indican tratamiento con corticoides a altas dosis.

El **síndrome de Sheehan** es una necrosis hipofisaria que aparece cuando el parto se complica con hemorragia intensa e hipotensión. La disminución brusca del flujo sanguíneo a la hipófisis, hipertrofiada durante la gestación, produce una hipoxia hipofisaria y el infarto glandular isquémico. Como consecuencia de ello, se produce un hipopituitarismo completo. Las pacientes diabéticas tienen mayor riesgo de infarto hipofisario. Su primera manifestación suele ser la incapacidad para la lactancia tras el parto por la ausencia de PRL.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, el tiempo de instauración, la edad del paciente y la hormona u hormonas deficitarias (véanse apartados previos).

### Diagnóstico (Tabla 11)

Se realizará estudios de imagen (RM) y una evaluación funcional de la hipófisis. Si se objetiva un macroadenoma hipofisario como causa del hipopituitarismo, se tendrá que realizar un estudio campimétrico y oftalmológico

Hormona	Determinaciones basales	Pruebas funcionales	Tratamiento
GH	IGF-1 (puede tener falsos negativos en el diagnóstico de déficit de GH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglucemia insulínica (la de mayor utilidad) para GH</li> <li>Otras: arginina, ornitina, clonidina, GHRH, hexarelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niños: déficit aislado o combinado</li> <li>Adultos: si hay déficit de otras hormonas (salvo sólo PRL)</li> </ul>
ACTH	Cortisol basal < 3,5 µg/dl es diagnóstico, > 18 µg/dl excluye el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglucemia insulínica para cortisol (la de mayor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal central)</li> <li>Test de ACTH con 1 µg para cortisol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocortisona oral o i.v. en caso de crisis</li> <li>Primer déficit a sustituir</li> </ul>
PRL	PRL basal (a veces no excluye el déficit)	No se utilizan pruebas de estímulo	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se sustituye</li> <li>Lactancia artificial</li> </ul>
TSH	TSH y T4L basales (un 30% de pacientes tiene TSH basal normal)	Test de TRH (en desuso porque no discrimina bien entre lesión hipotalámica e hipofisaria)	Levotiroxina oral, después de corticoides si coexiste déficit de ACTH
LH/FSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testosterona y LH en varones</li> <li>En mujeres: estradiol, LH y FSH basales si alteración menstrual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Test de estimulación con GnRH</li> <li>Estimulación con clomifeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esteroides gonadales, si no deseo de fertilidad</li> <li>LH y FSH, si deseo de fertilidad</li> <li>GnRH en bomba con pulsos si el problema es hipotalámico</li> </ul>

**Tabla 11.** Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo

completo. Desde el punto de vista funcional, determinación de niveles basales hormonales (PRL, IGF-1, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona o estradiol) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria, especialmente en el déficit de GH y ACTH.

### Tratamiento (Tabla 11)

En la mayoría de los casos, las carencias hormonales del hipopituitarismo se tratan administrando las hormonas deficitarias propias de los órganos diana afectados (tiroides, suprarrenales, gónadas). Siempre que en un paciente coexista un déficit de cortisol (insuficiencia suprarrenal primaria o central) con un déficit de hormonas tiroideas (hipotiroidismo primario o central) es muy importante comenzar sustituyendo los glucocorticoides antes que las hormonas tiroideas para evitar una crisis suprarrenal.

## 2.11. Síndrome de la silla turca vacía

Cuando la hipófisis no llena la silla turca, el espacio restante es ocupado por líquido cefalorraquídeo (LCR) (Figura 8). Esta situación se denomina silla turca vacía. Una silla turca vacía puede presentarse en dos formas, primaria o secundaria.

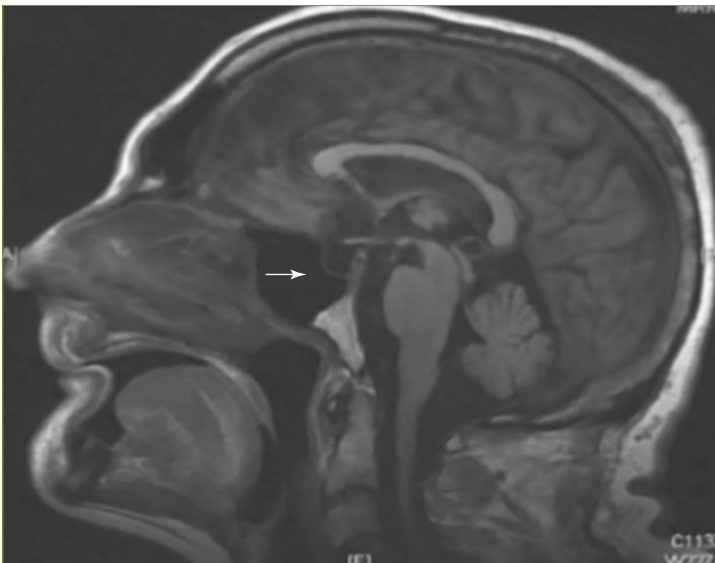


Figura 8. Síndrome de la silla turca vacía (véase echa)

### Silla turca vacía primaria

No hay evidencia de tumor preexistente. Clásicamente, este síndrome se asoció a mujeres obesas, multíparas e hipertensas. Estas situaciones se acompañan de un aumento de presión del LCR, que es uno de los mecanismos patogénicos implicados en el origen de la silla turca vacía. La función hipofisaria suele ser normal, pero puede existir hiperprolactinemia leve, posiblemente por compresión del tallo, y una pequeña proporción de pacientes presenta déficit de GH y gonadotrofinas. Rara vez el quiasma óptico se desplaza hacia abajo traccionando las vías ópticas y causando defectos visuales. También puede existir rinorrea de LCR espontánea. Estas dos raras complicaciones son las únicas indicaciones de cirugía en pacientes con silla turca vacía primaria.

### Silla turca vacía secundaria

Se produce después de un infarto o destrucción (cirugía, radioterapia) de una hipófisis aumentada de tamaño o portadora de un adenoma. En estos casos, suele ser necesaria la reposición de las hormonas deficitarias.

## 2.12. Diabetes insípida

La diabetes insípida (DI) se caracteriza por la liberación por el organismo de grandes cantidades de orina (volumen de orina > 50 ml/kg/día) hipotónica (osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg). La presencia de clínica de poliuria hipotónica obliga a descartar, en primer lugar, un exceso de ingesta de líquidos (polidipsia primaria). Una vez descartada la polidipsia primaria, la DI puede estar causada por una falta de liberación de la ADH (DI central) o bien por la ausencia de respuesta del riñón a la ADH (DI nefrogénica).

### Fisiopatología

#### A. Diabetes insípida central

La DI central puede aparecer a partir de defectos de las neuronas secretoras de ADH o por defectos de los osmorreceptores hipotalámicos.

#### B. Diabetes insípida nefrogénica

Existe una falta de respuesta a la ADH en el riñón. Esta falta de respuesta puede deberse a alteraciones en el receptor o a nivel del posreceptor de ADH. En otros casos, la orina no puede ser concentrada (aunque la ADH actúe en el receptor) por la presencia de un gradiente osmolar medular renal deficiente o por la alteración del sistema de contracorriente.

### Etiología

#### A. Diabetes insípida central

La causa más frecuente de DI central es la idiopática (30% de los casos en adultos y 50% en la infancia) y es muy típico el comienzo brusco (el paciente recuerda el día que se inició la enfermedad). Otras causas son tumores cerebrales o hipofisarios, enfermedades infiltrativas, cirugía hipotálamo-hipofisaria, traumatismos craneoencefálicos, alteraciones vasculares, encefalopatía hipóxica, infecciones y sustancias como alcohol, clorpromacina y fenitoína. En el síndrome de Wolfram (DIDMOAD) se ha descrito la presencia de DI central, DM, atrofia óptica y sordera neurosensorial.

#### B. Diabetes insípida nefrogénica

La forma adquirida es mucho más frecuente que la congénita y raramente es grave (se asocia a un síndrome poliúrico moderado). Las causas más frecuentes son hipercalcemia y administración de litio (las dos causas más comunes en el adulto), hipopotasemia y enfermedades tubulointersticiales renales. Otros fármacos relacionados con la producción de DI nefrogénica son metoxiflurano, foscanet, cidofovir, anfotericina B, didanosina, ifosfamida, ofloxacino, orlistat y los antagonistas de los receptores V2 (vaptanes).



## Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de la DI son poliuria persistente y polidipsia. En la DI central idiopática lo más característico es que los síntomas aparecen de forma brusca. El grado de poliuria, definida como diuresis  $> 3$  l/día en adultos y  $> 2$  l/día en niños, varía en relación con la intensidad de la DI. En las formas parciales, oscila entre 2-6 l/día, mientras que en casos graves se puede llegar hasta los 18 l/día. La orina presenta una densidad baja ( $< 1.010$ ) y una osmolaridad disminuida (generalmente  $< 300$  mOsm/kg), junto con osmolaridades plasmáticas elevadas ( $> 290$  mOsm/kg), si bien aquellos pacientes con libre acceso al agua e integridad del mecanismo de la sed van a presentar generalmente una osmolaridad plasmática normal. El aumento de la osmolaridad plasmática secundaria a la poliuria hipotónica estimula el centro de la sed y los pacientes ingieren grandes cantidades de líquido. La función normal del centro de la sed permite que la polidipsia se ajuste a la poliuria y se evite la deshidratación. Ésta puede ocurrir en los casos de falta de acceso al agua (periodos de inconsciencia o edades extremas de la vida).

En la polidipsia primaria, el mecanismo es el contrario. El paciente ingiere grandes cantidades de agua de manera inadecuada para la osmolaridad plasmática que presenta, lo que aumenta el volumen circulante, disminuye la osmolaridad plasmática e inhibe la liberación de ADH dando lugar a poliuria hipotónica.

## Diagnóstico (Figura 9)

Tras confirmar la presencia de un volumen urinario aumentado ( $> 50$  ml/kg/día) e hipotónico (osmolaridad urinaria  $< 300$  mOsm/kg) se valorará si el paciente presenta datos de deshidratación (sodio plasmático  $> 145$  mmol/l u osmolaridad plasmática  $> 295$  mOsm/kg). Si el paciente presenta datos de deshidratación, la posibilidad de una ingesta excesiva de agua (polidipsia primaria) quedaría excluida. Si el paciente no presenta datos de deshidratación, será necesario realizar una prueba de deshidratación o prueba de la sed (test de Miller). En el test de la sed se valora cómo evolucionan la osmolaridad urinaria, el volumen de orina y el peso del paciente cuando se limita la ingesta de líquidos (MIR 15-16, 109). Si el problema del paciente era una ingesta excesiva de agua, el volumen de orina disminuye, la osmolaridad en la orina aumenta y el paciente no pierde peso ante la privación de agua. Si el paciente presenta diabetes insípida, el volumen de orina sigue siendo alto, la osmolaridad de la orina sigue siendo baja y el paciente pierde peso y se deshidrata ante la privación de agua.

En los pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico de diabetes insípida se analizará la respuesta de la osmolaridad urinaria tras administrar DDAVP (análogo de ADH). Si el paciente presenta DI central, el incremento en la osmolaridad urinaria tras la administración de DDAVP será  $> 50\%$ . Si el paciente presenta DI nefrogénica, la osmolaridad urinaria no aumentará tras administrar DDAVP.

## Tratamiento

La DI central se trata mediante la sustitución hormonal. Existen tratamientos alternativos no hormonales que pueden disminuir la diuresis en los casos de DI central parcial.

### A. Pérdida de agua aguda

Los pacientes hipotensos o con sintomatología grave del SNC precisan administración de suero salino fisiológico al 0,9% intravenoso. Si no, utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).

### B. Preparados hormonales

Existen preparados para la administración por vía parenteral, intranasal u oral. Una vez que se ha comenzado el tratamiento antidiurético, se debe

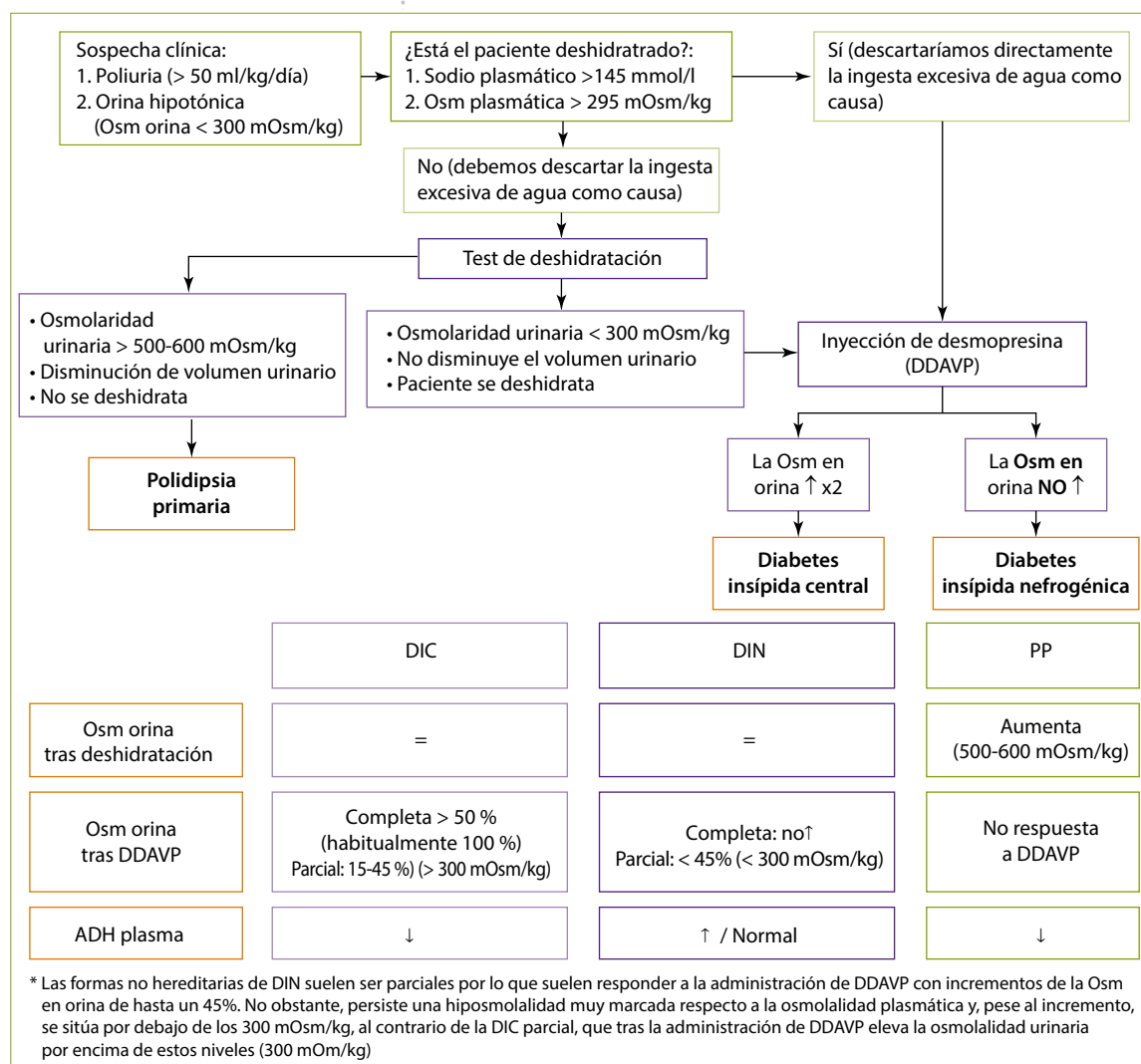


Figura 9. Diagnóstico de la diabetes insípida (MIR 17-18, 92; MIR 15-16, 109; MIR 14-15, 91)

tomar precauciones para evitar un consumo excesivo de agua y prevenir la intoxicación hídrica.

- **Desmopresina o DDAVP.** Análogo de ADH con dos aminoácidos modificados con potente efecto antidiurético, pero sin efecto presor, al no presentar afinidad por los receptores V1, en spray, gotas intranasales o por vía oral. También existe una preparación para administración subcutánea o intravenosa que se utiliza en el control de los pacientes inconscientes con DI de comienzo brusco por traumatismo u operación neuroquirúrgica.

C. Preparados no hormonales

Los pacientes con cierta reserva de ADH (DI parcial) pueden responder al tratamiento con carbamazepina. Fármacos antidiuréticos cuyo efecto no está mediado por ADH son tiazidas y AINE (indometacina), que pueden utilizarse como complemento del resto de tratamientos farmacológicos.

D. Diabetes insípida nefrogénica

El único tratamiento posible para la mayoría de estos pacientes es la restricción de sal-proteínas y la administración de diuréticos que aumenten la natriuresis con un efecto antidiurético secundario:

- **Tiazidas y otros diuréticos:** hidroclorotiazida y amilorida. Cuando las tiazidas (que actúan a nivel distal) se combinan con restricción de sodio se provoca una ligera hipovolemia, que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y disminuye el transporte de este electrólito (y de agua) a los túbulos colectores y distales, por lo que se provoca disminución en la excreción de agua de forma independiente a que exista o no vasopresina.
- **Evitar la ingesta excesiva de líquido,** en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.
- **AINE como tratamiento coadyuvante (indometacina).** Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas a nivel renal (éstas antagonizan el efecto de la vasopresina en condiciones normales). Limitado su uso prolongado por efectos secundarios gastrointestinales.
- En todo caso, en las causas hereditarias se debe intentar antes el tratamiento con dosis altas de DDAVP (aunque es raro que respondan).

En los pacientes en tratamiento, debe vigilarse la cifra de sodio plasmático, y en aquéllos que tiendan a la hiponatremia por ingesta excesiva de agua, debe recomendárseles disminuir la misma. El objetivo debe ser mantener una ingesta suficiente para evitar la deshidratación, sin que sea excesiva y provoque una hiponatremia dilucional.

Recuerda

La diabetes insípida se caracteriza por la ausencia de ADH o por un defecto en su acción a nivel renal. Clínicamente cursa con poliuria hipotónica y polidipsia (salvo alteración concomitante del mecanismo de la sed). El primer diagnóstico diferencial debe establecerse con la polidipsia primaria (ingesta excesiva de agua para la osmolaridad plasmática). La causa más frecuente de DI de origen central es la idiopática junto con los tumores hipotálamo-hipofisarios y su tratamiento.

Las causas más frecuentes de DI nefrogénica en el adulto son las adquiridas (hipercalcemia y litio). Para su diagnóstico se emplea el test de deshidratación (no es necesario si el paciente está deshidratado) y la administración de vasopresina.

2.13. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se caracteriza por la presencia de hiponatremia, secundaria a la retención de agua libre debido a una secreción de ADH inapropiadamente elevada, en relación con la osmolaridad del plasma e independiente, al menos parcialmente, del control osmótico. El origen de esta ADH puede ser neurohipófisis, tejidos neoplásicos o tejidos inflamatorios.

Fisiopatología

La producción excesiva de ADH provoca una reabsorción de agua en el túbulo distal superior a la normal. Como consecuencia, disminuye la diuresis, aumenta la concentración de sodio urinario (> 40 mEq/l) con aumento de la osmolalidad urinaria (> 100 mOsm/kg), y disminuye la osmolaridad plasmática, desarrollándose una hiponatremia dilucional. Se ha demostrado que la hiponatremia se asocia a un aumento de mortalidad, tanto en pacientes ingresados como ambulantes.

Etiología

Existen múltiples procesos patológicos que pueden producir SIADH por diferentes mecanismos (Tabla 12).

SIADH: etiología
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplasias: microcítico de pulmón, tumores de cabeza y cuello, neoplasias de duodeno y páncreas, neuroblastoma del nervio olfatorio, timoma</li><li>• Enfermedades pulmonares no malignas: neumonías, asma, atelectasias, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica</li><li>• Alteraciones del SNC: infecciones, ictus, traumatismos, psicosis, cirugía hipofisaria</li><li>• Fármacos: carbamazepina y derivados, ciclofosfamida, tricíclicos, IMAO, ISRS, vincristina, vinblastina, oxitocina</li><li>• Otros: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, cirugía mayor torácica y abdominal, VIH, SIADH hereditario (activación constitutiva del receptor V2 y mutaciones de osmorreceptores hipotalámicos), arteritis de la temporal</li></ul>

Tabla 12. Causas de secreción inadecuada de AVP (SIADH)

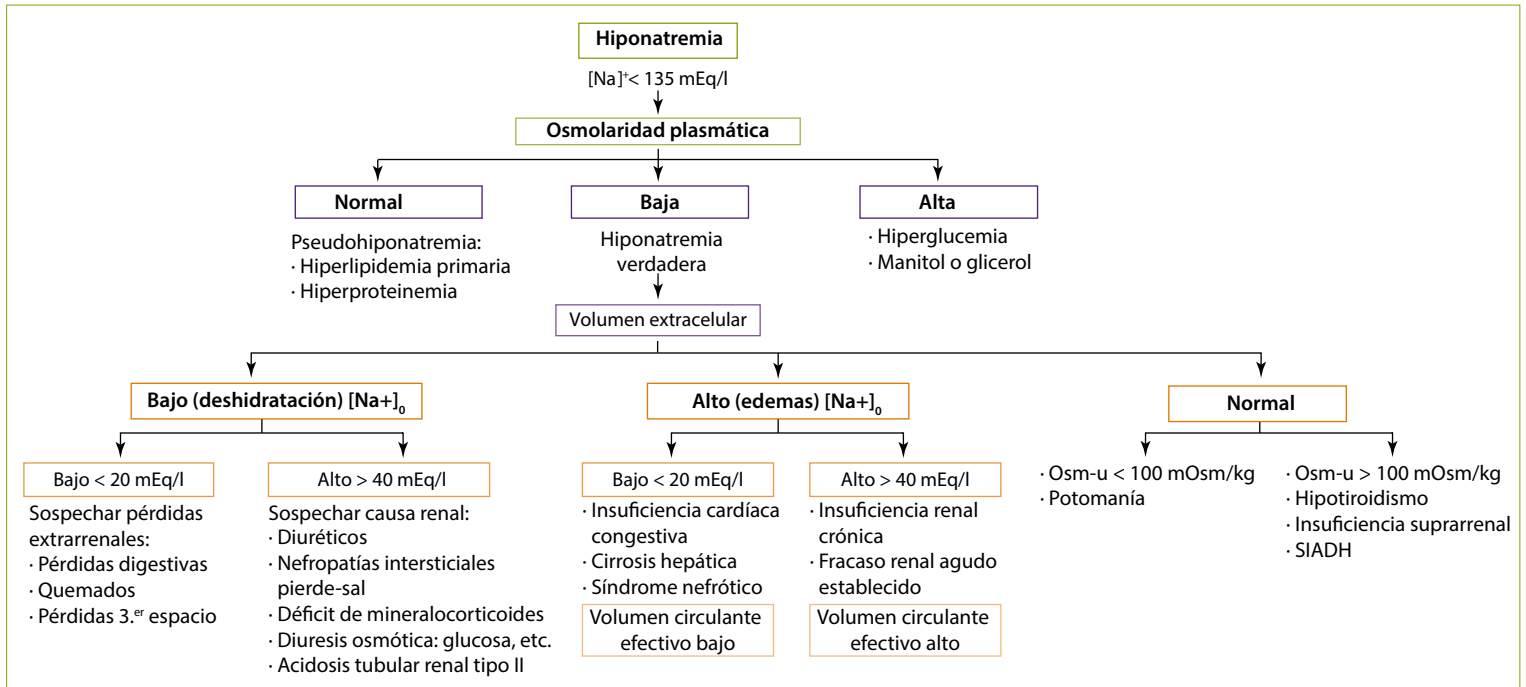
Manifestaciones clínicas

La clínica asociada a la hiponatremia dependerá de la existencia de una osmolaridad plasmática baja que pueda dar lugar a edema cerebral. Esta clínica no aparecerá, por tanto, si la hiponatremia cursa con una osmolaridad plasmática normal o alta.

La clínica depende, en general, de la rapidez con la que descienden los niveles de sodio plasmático. Si la hiponatremia es grave (< 120 mEq/l) o de comienzo agudo, predominan los síntomas de edema cerebral como agitación, irritabilidad, confusión, coma y convulsiones, junto con cambios inespecíficos del EEG. Si la hiponatremia es leve (120-135 mEq/l) o de instauración progresiva, los síntomas son más inespecíficos, como anorexia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de inestabilidad.

Diagnóstico (Figura 10)

El SIADH debe sospecharse en todo paciente con hiponatremia (< 135 mmol/l), hiposmolalidad plasmática (< 275 mOsm/kg), volumen extracelular normal (sin edemas, ni datos de deshidratación) y orina sin máxima dilución (> 100 mOsm/kg).



**Figura 10.** Algoritmo del diagnóstico diferencial de la hiponatremia

La excreción urinaria de sodio suele hallarse por encima de 40 mmol/l con un aporte normal de sodio. El diagnóstico de SIADH se establece tras la exclusión de otras causas de hiponatremia con volumen extracelular normal (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal). Estos cuadros de hiponatremia eurolémica hay que diferenciarlos de los de hiponatremia hipervolémica en situaciones de edema (insuficiencia cardíaca) e hiponatremia hipovolémica en estados de depleción de sodio por pérdidas (gastroenteritis, diarreas, abuso de diuréticos). La prueba de supresión en el SIADH es la sobrecarga hídrica, en la que se administra 1,5 l de agua en 15-20 minutos, aunque prácticamente nunca es necesario realizarla ya que puede establecerse el diagnóstico en función de la historia clínica, hallazgos exploratorios y analíticos.

Los **criterios diagnósticos** del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética son los siguientes:

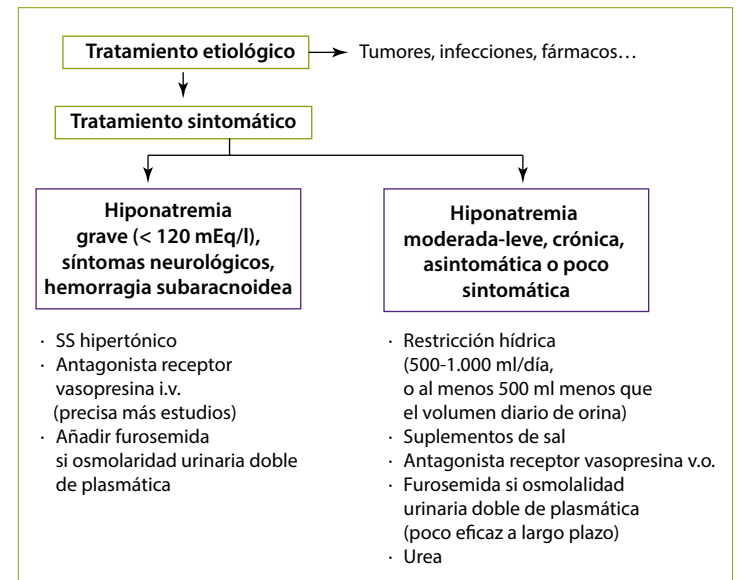
- **Fundamentales:**
  - Disminución de la osmolalidad plasmática efectiva ( $< 275$  mOsm/kg).
  - Osmolalidad urinaria  $> 100$  mOsm/kg, coincidiendo con la hipotonicidad plasmática.
  - **Euolemia clínica:** ausencia de signos de expansión de volumen extracelular (edema/ascitis) y de depleción de volumen extracelular.
  - Excreción urinaria de sodio  $> 40$  mmol/l, con dieta normosódica.
  - Función tiroidea y suprarrenal normales.
  - No hay tratamiento reciente con diuréticos.
- **Complementarios:**
  - Uricemia  $< 4$  mg/dl.
  - BUN (nitrógeno ureico sanguíneo)  $< 10$  mg/dl.
  - Fracción de excreción de Na  $> 1\%$ ; fracción de excreción de urea  $> 55\%$ .
  - Prueba de sobrecarga oral de agua alterada: excreción  $< 80\%$  después de aporte de 20 ml/kg en 4 h.
  - Concentraciones plasmáticas de AVP (argina vasopresina) elevadas a pesar de hipotonicidad plasmática y euolemia clínica.
  - Fracaso de la corrección de la hiponatremia con suero salino isotónico (0,9%).
  - Corrección de la hiponatremia con restricción de líquidos.

## Tratamiento

Identificar y tratar correctamente la causa desencadenante de base es primordial, siempre que sea posible. Además, los objetivos del tratamiento son:

- Corrección de la hiponatremia.
- Evitar la encefalopatía hiponátrémica.
- Evitar el síndrome de desmielinización osmótica (SDO) por corrección excesivamente rápida de la hiponatremia.

El tratamiento sintomático suele ser necesario y depende de los factores que se indican en la **Figura 11**.



**Figura 11.** Tratamiento del SIADH

- Hiponatremia aguda con alteración del SNC o crisis comicial o hemorragia subaracnoidea o hiponatremia grave ( $< 120$  mEq/l):
  - Salino hipertónico en bomba de perfusión: corregir el  $\text{Na}^+$  1-2 mEq/l/h en sintomáticos y 0,3 mmol/l/h en asintomáticos. No

más rápido para evitar mielinólisis central pontina (**locked-in syndrome**).

- Añadir furosemina en pacientes con osmolaridad urinaria muy elevada (x 2 plasmática).
- Calcular el Na total a corregir =  $(Na^+ \text{ final} - Na^+ \text{ real}) \times 0,6 \times \text{peso}$ .
- Hiponatremia crónica cuando el paciente está asintomático y los niveles de sodio son superiores a 120 mEq/l:
  - Restricción hídrica 500-800 ml/día, o al menos 500 ml menos que el volumen urinario en 24 horas.
  - Aportes de sal y dosis bajas de furosemina.
  - Urea: es un diurético osmótico. Ello se debe a que la urea se excreta en la orina, por lo que en casos de función renal normal, la urea ingerida se eliminará en aproximadamente 12 horas. La administración de elevadas dosis de urea, origina un aumento en la osmolaridad de la orina, por lo que promueve la excreción de agua. El aumento de la excreción de agua irá acompañado con un incremento en la concentración de sodio plasmático.
  - Antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes). Existen preparados orales (tolvaptán) que actúan selectivamente sobre los receptores V2 y preparados para administración intravenosa (conivaptán) que bloquean receptores V2 y V1a. Su indicación actual es el tratamiento del SIADH de cualquier etiología refrac-

tario a otras terapias, requiriendo ingreso hospitalario al inicio del tratamiento (primeras 24 horas) para evitar una corrección excesiva de la natremia.

#### Preguntas MIR

MIR 18-19, 90, 91  
MIR 17-19, 92  
MIR 16-17, 90  
MIR 15-16, 85, 86, 109, 168  
MIR 14-15, 90, 91  
MIR 13-14, 96  
MIR 12-13, 62  
MIR 11-12, 19, 20  
MIR 10-11, 76  
MIR 09-10, 60, 73



#### Ideas Clave

- ✓ La causa más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es el embarazo. La causa patológica más común es la secundaria a fármacos.
- ✓ La clínica de exceso de prolactina consiste en la aparición de oligomenorrea o amenorrea con/sin galactorrea en la mujer en edad fértil, y disminución de la libido e impotencia en el varón, al originar un hipogonadismo central, por inhibición directa de la secreción de GnRH.
- ✓ Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes, presentándose en la mayoría de los casos como microadenomas (< 10 mm), aunque en los varones los macroadenomas son más habituales.
- ✓ El tratamiento de elección de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos. Las indicaciones de cirugía son apoplejía hipofisaria por infarto o hemorragia de prolactinoma que cursa con alteraciones visuales, cefalea y alteración del nivel de consciencia; ausencia de respuesta o intolerancia a terapia médica; y prolactinomas en crecimiento que provocan alteraciones neurológicas y déficits visuales sin respuesta a agonistas DA.
- ✓ La ginecomastia aparece por descenso de testosterona o aumento de los estrógenos en el varón. Dentro de su etiología es muy importante descartar la existencia de un tumor con la determinación de  $\beta$ -hCG.
- ✓ El diagnóstico de acromegalia se realiza demostrando una elevación de IGF-1 y una ausencia de supresión de la GH al realizar una sobrecarga oral de glucosa.
- ✓ Aunque la cirugía es el tratamiento de elección de la acromegalia, se suele emplear fármacos como los análogos de somatostatina (octreotida y lanreotida) y pegvisomant. Los agonistas dopaminérgicos pueden resultar de utilidad, aunque no son de primera elección.
- ✓ El diagnóstico diferencial de los síndromes polidípicos-poliúricos se establece con la prueba de la sed, salvo que el paciente se encuentre deshidratado.
- ✓ El aumento de la osmolaridad urinaria durante la prueba de la sed descarta la presencia de diabetes insípida. El mantenimiento de una osmolaridad urinaria baja durante la misma confirma el diagnóstico de diabetes insípida. Para distinguir entre diabetes insípida central o nefrogénica se precisa valorar la respuesta de la osmolaridad urinaria a la administración de desmopresina.
- ✓ La etiología del SIADH es amplia, pero destaca la patología pulmonar (cáncer microcítico, neumonía). En casos leves se trata con restricción hídrica, aporte de sal y furosemina, siendo de elección en los graves con clínica de edema cerebral el empleo de suero salino hipertónico.



## Casos

## Clínicos

Varón de 60 años que consulta por clínica de 6 meses de evolución consistente en cefalea frontal de carácter opresivo. En la anamnesis dirigida refiere disminución de la libido e impotencia de 1 año de evolución. Dentro del estudio de su cuadro clínico se realiza RM cerebral en la que se objetiva macroadenoma hipofisario de 21 mm que contacta con el quiasma óptico. Se realiza estudio hipofisario basal en el que se objetiva niveles de prolactina de 2.330 ng/ml con gonadotrofinas normales, concentración de testosterona total en el límite inferior de la normalidad, IGF-1 por debajo del límite inferior de acuerdo a su edad y sexo, cortisol plasmático basal de 23 µg/dl, TSH y T4 libre dentro del rango de la normalidad. Con estos datos, ¿cuál sería el tratamiento indicado en este momento?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Radioterapia hipofisaria seguida de cirugía transesfenoidal.
- 4) Cirugía transcraneal.

**RC: 2**

Tras iniciar tratamiento con bromocriptina y ajustar la dosis, se repite campimetría que muestra normalización del campo visual, RM a los 6 meses que muestra una reducción del adenoma hipofisario a 12 mm con unos niveles de prolactina de 800 µg/l. Ante la nueva situación, ¿cuál sería el proceder terapéutico apropiado?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Radioterapia hipofisaria.
- 3) Mantener tratamiento con bromocriptina.
- 4) Sustituir bromocriptina por cabergolina.

**RC: 4**

Mujer de 36 años que consulta por cefalea, amenorrea, somnolencia diurna y dolores articulares en miembros inferiores. Como otros datos de interés presenta hipertensión arterial de 10 años de evolución e intolerancia a los hidratos de carbono. Es derivada al servicio de Endocrinología por su médico de Atención Primaria con sospecha de exceso de secreción de hormona de crecimiento ante la presencia de facies característica. Su endocrinólogo le solicita fotografías previas para estimar el inicio de la enfermedad (véanse imágenes). ¿Cuál sería el diagnóstico de presunción y las pruebas hormonales indicadas para confirmar el mismo?



- 1) Síndrome de Cushing. Determinación de cortisol libre urinario.
- 2) Adenoma secretor de TSH. Perfil tiroideo y determinación de subunidad alfa.
- 3) Acromegalia. Determinación de IGF-I basal y supresión de GH tras sobrecarga oral de glucosa.
- 4) Acromegalia. Determinación de GHRH.

**RC: 3**

Tras la confirmación bioquímica del diagnóstico, se solicita una RM hipofisaria, objetivándose la presencia de un macroadenoma hipofisario de 11 mm sin extensión supraselar ni afectación de senos cavernosos. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial?

- 1) Radioterapia estereotáxica seguida de resección quirúrgica.
- 2) Tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Tratamiento farmacológico con antagonista del receptor de GH.
- 4) Cirugía transesfenoidal con intención curativa.

**RC: 4**