



Rev Guatem Cir Vol. 25 - 2019

Observaciones Sobre el Manejo de Algunos Síndromes de Hipersecreción Hormonal

Dr. Marco Antonio Peñalanzo Bendfeldt.
Presidente ACG 2004-2005

Profesor de Endocrinología Quirúrgica. Facultad de Medicina Universidad Francisco Marroquín.
2a. Calle 25-19 Zona 15 V.H.I, Edificio Multimédica Of. 12-15. e-mail: penasegu@ufm.edu

Introducción

Practicar medicina no es fácil, primero porque no es una ciencia exacta; y, además, porque las verdades absolutas no existen. Una enfermedad puede simular otras, o manifestarse de manera muy diferente a su descripción clásica. Por otro lado, los mismos síntomas pueden ser valorados y expresados de distinta manera, de acuerdo con la percepción de cada paciente. Y, la interpretación de lo referido por el enfermo dependerá de otro sin fin de factores. Entre ellos, el tiempo disponible para hacer un buen interrogatorio y examen físico, la observación, la intuición y perspicacia del médico, sus conocimientos sobre el padecimiento; y, la prevalencia de la enfermedad.

Las afecciones endocrinológicas quirúrgicas, son parte del capítulo olvidado y nunca leído de los libros de texto de cirugía. En general son raras y resultan poco atractivas para los residentes en entrenamiento, en contraposición con las hernias, la patología abdominal, torácica, cardiovascular o traumática, que constituyen un motivo de consulta habitual y cuya corrección quirúrgica representa la mayoría de las operaciones practicadas universalmente.

La endocrinología es vista por los cirujanos como una ciencia oculta, difícil de entender y con una connotación médica más que quirúrgica. Lo paradójico, es que se fundamenta en principios bien establecidos, a los que responden las secreciones hormonales, reguladas por ejes cuyo funcionamiento ha sido estudiado profusamente; y, cuya activación o inhibición responde a estímulos puntuales. Por otro lado, las hormonas secretadas ejercen acciones específicas sobre órganos blanco, por lo que su falta o exceso se traduce en su mal funcionamiento; provocando sín-

tomas y signos, que sí son detectados y apreciados hacen posible su diagnóstico.

Los estudios de laboratorio y la interpretación de las determinaciones hormonales requieren un sólido conocimiento de la fisiología y los patrones de secreción de las glándulas que las producen. Además, podrán incidir en los resultados: la edad, el sexo, medicamentos, la forma y hora de la toma de la muestra, las condiciones médicas asociadas; y, muchas otras variables, que deberán ser tomadas en cuenta. También, en algunos casos, serán necesarias pruebas de estimulación o supresión hormonal para confirmar o descartar el diagnóstico.

Los estudios por imágenes serán muy útiles para localizar el tumor responsable de la hipersecreción hormonal, pero nunca deberán preceder a los estudios bioquímicos. De lo contrario, se correrá el riesgo de atribuir la hipersecreción a un tumor no funcional descubierto en las imágenes; o, a descartar el diagnóstico, en pacientes con un síndrome de hipersecreción, por no verse un tumor. La positividad o negatividad de las imágenes no confirma, ni excluye el diagnóstico. Su valor radica en que, conociendo su localización, puede planificarse la estrategia operatoria para su resección.

Desde el punto de vista quirúrgico entonces, no sólo se trata de la resección de tumores, sino de la corrección de trastornos metabólicos. Por lo tanto, quienes operan estos pacientes deben ocuparse no sólo de la parte quirúrgica, sino también del reemplazo hormonal, en casos de resección de la glándula que las produce, o de frenar su producción, en casos de enfermedad persistente.

En esta revisión trataré de llamar la atención sobre los síntomas, signos, hallazgos del examen físico, condiciones médicas y datos de laboratorio, que deben llamar nuestra atención y hacernos sospechar la posibilidad de algunos de los trastornos endocrinológicos más frecuentes, para no retardar el diagnóstico y evitar estudios y gastos innecesarios.

Acromegalia. ¿Un diagnóstico obvio?

Todos hemos visto en libros fotos muy ilustrativas de un hombre joven con manos y pies grandes, con rasgos toscos y mandíbula prominente, de mucha mayor estatura que la de otro joven de la misma edad que aparece a su lado. Una imagen que difícilmente se olvida y que nos hace pensar que el diagnóstico de acromegalia no puede pasar inadvertido. Sin embargo, los pacientes con esta enfermedad son diagnosticados en promedio 10 años después de la aparición de los síntomas iniciales¹.

En la práctica, el diagnóstico pareciera fácil si nos topamos con un paciente hombre o mujer de edad media, con voz ronca y grave, que nos refiere que ya no puede ponerse sus anillos, que ahora usa dos tallas más grandes de zapatos, que tiene más vello corporal, que suda más que antes, que la piel se ha vuelto áspera y grasosa, que ronca en la noche, que tiene dolores articulares y cefalea. Que, al examen físico presenta nariz, labios y lengua grandes, dientes separados, tejidos supra orbitarios prominentes, prognatismo, manos y pies grandes con uñas gruesas, y alteración de los campos visuales. Qué, además, es hipertenso, tiene apnea del sueño, ha tenido nefrolitiasis, y tiene disfunción cardíaca. Si pudiéramos tener fotos de los últimos años, podríamos darnos cuenta que los cambios faciales han sido paulatinos y progresivos; tanto que, incluso han pasado inadvertidos al paciente, a su familia e incluso a su médico de cabecera.

Caron y colaboradores², en una encuesta realizada a 472 pacientes con acromegalia para identificar hallazgos que pudieran haber contribuido a un diagnóstico temprano; encontraron: que el 80% de los pacientes notaron agrandamiento progresivo de manos y pies, modificaciones faciales, ronquera nocturna, falta de energía, sudoración, dolores articula-

res y aumento de peso. También, se pudo establecer que los síntomas que precedieron el diagnóstico por años fueron alargamiento acral, síndrome de túnel del carpo e hipertensión. Lo remarcable es que todos estos cambios fueron desestimados y poco valorados por los médicos consultados.

Así que, la sospecha clínica de acromegalia justificará la medición IGF-1 (factor insulínico de crecimiento 1); que, en caso de estar elevado, permitirá hacer el diagnóstico. Habrá que tener en mente que el 15% de los adenomas hipofisarios secretores de hormona de crecimiento también producen prolactina (1). La resonancia magnética nuclear (RMN) confirmará la presencia del adenoma hipofisario; que, dependiendo de su tamaño, podrá ser tratado médica o quirúrgicamente. El diagnóstico temprano evitará la progresión de la enfermedad y la aparición de cambios somáticos irreversibles.

Hiperprolactinemia no es sinónimo de tumor hipofisario

La hiperprolactinemia es el trastorno endocrino más frecuente del eje hipotalámico-hipofisario y puede presentarse tanto en mujeres como en hombres. Por regla general, da lugar a un síndrome clínico caracterizado por galactorrea, amenorrea, hipogonadismo e infertilidad y es 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres³.

Lamentablemente, cuando se sospecha clínicamente, después de la medición sérica de prolactina, el siguiente estudio pedido por la mayoría de los médicos de atención primaria, será una RMN de hipófisis. Y, si el estudio por imágenes es positivo para identificar un microadenoma hipofisario, la conclusión será que esa es la causa, y si es negativo; sin hacer más, en ambos casos, los pacientes serán tratados con un agonista dopaminérgico. Sin embargo, hay que recordar que alrededor del 12% de la población adulta puede ser portadora de un microadenoma hipofisario no funcional, como lo reportan estudios de autopsia⁴. Así que, muchos de estos tumores hipofisarios, ni son responsables de un síndrome de hipersecreción, ni requieren ningún tratamiento.

Lo importante entonces será, antes de hacer una RMN, descartar alguna de las múltiples causas de hiperprolactinemia, como uso de medicamentos frecuentemente recetados o de consumo habitual sin receta, entre ellos: procinéticos, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, antagonistas H2, opiáceos, agonistas opiáceos, estrógenos, antiandrogénicos y cocaína³. Condiciones médicas asociadas que interfieren con el transporte, metabolismo o excreción de la prolactina como: embarazo, insuficiencia hepática o fallo renal. Alteraciones metabólicas como: hipotiroidismo y síndrome de ovarios poliquísticos. O, estimulación de los nervios aferentes de la mama, provocada por: trauma de la pared torácica, herpes zoster, cirugía torácica o incisiones abdominales subcostales.

Sólo después de descartar todas estas posibles causas de hiperprolactinemia, se podrá justificar una RMN de hipófisis en búsqueda de un adenoma hipofisario.

Finalmente, habrá que cuestionarse que pacientes se beneficiarán con el tratamiento y en quienes, sólo será necesario un manejo conservador con seguimiento clínico y por imágenes. Los objetivos primarios del tratamiento serán: a) disminuir el tamaño tumoral y b) normalizar los niveles de prolactina, restableciendo la función gonadal y sexual. Todos los macroprolactinomas deberán ser tratados. Sin embargo, como el 90% de los microprolactinomas no demuestran crecimiento, como ha sido observado en series de pacientes con más de 5 años de seguimiento⁵, su tratamiento sólo se recomienda en casos de mujeres premenopáusicas con galactorrea sintomática e hipogonadismo con infertilidad, con el propósito de restablecer los ciclos menstruales y prevenir la pérdida temprana de densidad mineral ósea⁶. Las mujeres postmenopáusicas con galactorrea tolerable no deben ser tratadas⁶.

Hipertiroidismo y sus diferentes formas de presentación

El diagnóstico de hipertiroidismo pareciera muy fácil cuando nos consulta una mujer de edad media entre 30 y 50 años, con historia de pérdida no intencional de peso, pese a comer más de lo habitual, que

se siente cansada a mitad del día, que se ha vuelto emocionalmente sensible y no ha visto sus períodos menstruales en los últimos 3 meses. Asociado a lo cual ha notado un agrandamiento en la base del cuello y la protrusión de ambos ojos. Si a eso le sumamos que al examen está taquicárdica, tiene una presión de pulso amplia, un bocio difuso, mirada fija por retracción del párpado superior, onicolisis y mixedema pretibial, el diagnóstico de hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves pareciera obvio.

Sin embargo, con más frecuencia de lo esperable, muchas de estas pacientes son sometidas a una serie de estudios diagnósticos como: medición de marcadores tumorales, pruebas repetidas de VIH y estudios por imágenes como tomografías axiales computarizadas (TAC) o resonancias magnéticas nucleares (RMN), buscando una neoplasia maligna oculta. Y si llega a considerarse el diagnóstico de hipertiroidismo, les pedirán T3 total, T4 libre, T4 total, T4 libre, TSH y Tiroglobulina, cuando sería suficiente un T3 libre y TSH; a sabiendas de que en los estados de sobre producción hormonal se invierte la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, favoreciendo la producción de T3 sobre la de T4. Podrá haber hipertiroidismos puros a T3, pero nunca a T4, a diferencia de lo que sucede en los hipertiroidismos transitorios por destrucción de las células foliculares y liberación de la hormona preformada, en los que la proporción de T4 superará a la de T3.

Si bien la enfermedad de Graves es la principal causa de hipertiroidismo en zonas con buen aporte de yodo en la dieta, el bocio multinodular tóxico (BMNT) le sigue en orden de frecuencia y se presentará en un contexto clínico completamente diferente. Por regla general, serán pacientes mayores de 60 años, los síntomas serán mucho menos evidentes, no tendrán afección ocular ni dermatológica y un buen porcentaje debutará con fibrilación auricular. El bocio podrá ser evidente o apenas visible o palpable. Además, habrá que recordar que por efecto del fenómeno de Jod Basedow, el hipertiroidismo persistirá activo mientras la glándula disponga de suficiente cantidad de yodo para la síntesis hormonal.

Desde el punto de vista quirúrgico, lo importante será determinar desde la consulta inicial que pacientes hipertiroideos son candidatos para cirugía, para lograr la curación de la enfermedad al menor tiempo y costo posibles. En los pacientes con BMNT el tratamiento de elección será la tiroidectomía, siempre y cuando la edad y las comorbilidades asociadas lo permitan; de lo contrario la alternativa será la utilización de yodo radiactivo. Para aquellos con enfermedad de Graves, después de muchos años de tratarlos, hemos establecido nuestros propios criterios para escoger la mejor opción terapéutica para cada paciente en particular. Basándonos en los parámetros que aparecen en la tabla 1, determinamos si clínica y bioquímicamente se trata de una forma de enfermedad moderada o severa. A los pacientes con enfermedad moderada se les plantea la posibilidad de tratamiento con antitiroideos a largo plazo o yodo radioactivo y a aquellos con enfermedad severa se les propone cirugía después del control farmacológico de la hipersecreción hormonal.

La decisión terapéutica, deberá ser tomada después de la primera visita y el análisis de los estudios iniciales, lo que permitirá cumplir con la premisa de lograr el control de la enfermedad en el menor tiempo y al menor costo posible.

Nódulos tiroideos y cáncer

El cáncer de la glándula tiroides ha triplicado su incidencia en los últimos 15 años, aunque muchos autores lo consideran más una epidemia de sobre diagnóstico que un aumento real. Lo destacable es que este aumento se debe exclusivamente a la detección de carcinomas papilares; mientras la incidencia de las otras variedades histológicas ha permanecido estable, al igual que las tasas de mortalidad⁷. Además, la gran mayoría de estos tumores son microcarcinomas papilares, descubiertos incidentalmente en estudios por imágenes, y en particular por ultrasonido (US).

La primera pregunta es ¿qué debe hacerse con estos nódulos tiroideos no sospechados clínicamente, que son descubiertos incidentalmente en un estudio por imágenes? Diferentes asociaciones endocrinológicas en América, Europa y Oriente han propuesto reco-

mendaciones, publicadas como guías de manejo. La recomendación inicial es el análisis de las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos, tratando de predecir su potencial maligno. Sabemos, que los nódulos sólidos, hipoecoicos, con márgenes irregulares, microcalcificaciones, vascularidad central y más altos que anchos; tienen más posibilidades de ser malignos. A diferencia de los quísticos, espongiiformes, iso o hiperecoicos y con vascularidad periférica, cuyo potencial maligno es mucho menor.

La segunda pregunta es ¿qué hacer con cada uno de ellos? La Asociación Americana de Radiología, ha propuesto el TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems), para describir los hallazgos ultrasonográficos de los nódulos tiroideos; y, de acuerdo con un sistema de puntuación, predecir el riesgo de cáncer. Otras asociaciones, como la Asociación Americana del Tiroides (ATA), la Asociación Europea de Endocrinología y la Asociación Coreana de Endocrinología, también han propuesto modificaciones al TIRADS. En lo personal prefiero utilizar la escala de riesgo de la ATA (8), que establece 5 categorías diagnósticas. La categoría I, nódulos quísticos puros, considerados benignos. Categoría II, nódulos espongiiformes o mixtos, de muy bajo riesgo. Categoría III nódulos sólidos, iso o hiperecoicos, de bajo riesgo, recomendando hacer una biopsia si miden más de 2 cm. Categoría IV, nódulos sólidos, hipoecoicos, sin otros hallazgos sugestivos de malignidad, de riesgo intermedio; recomendando hacer una biopsia si miden más de 1.5 cm. Y, la categoría V, nódulos sólidos hipoecoicos, con por lo menos otro hallazgo sugestivo de malignidad, de alto riesgo; recomendando hacer una biopsia si miden más de 1 cm.

¿Porqué no hacer una BAAF a los nódulos de alto riesgo que miden menos de 1 cm? El argumento mayor es evitar el diagnóstico de un microcarcinoma papilar, que será seguido de la recomendación de cirugía por el médico tratante y la aceptación o requerimiento del paciente de ser operado por el temor que genera el diagnóstico de cáncer. En contraposición a esta postura, la experiencia del hospital Kuma en el Japón (9), siguiendo por largo tiempo a pacientes con microcarcinomas papilares, ha demostrado que el 97% de estos tumores permanecen estables y confinados a la glándula; por lo que han propues-

to un manejo conservador con seguimiento clínico y ultrasonográfico, reservando la cirugía sólo para aquellos que aumenten de tamaño o den metástasis ganglionares al cuello. En el mundo occidental, a un paciente con el diagnóstico de cáncer, es difícil plantearle la posibilidad de sólo observarlo; y, por otro lado, el paciente, conociendo el diagnóstico, difícilmente aceptará una opción diferente a la resección del tumor. Así que, la recomendación de no biopsiar nódulos de alto riesgo que miden menos de 1 cm, es poder ofrecer a estos pacientes un manejo conservador, sin exponerlos a cirugías radicales, utilización de yodo radioactivo, la necesidad de tomar hormona de reemplazo por el resto de su vida y la posibilidad de lesión recurrencial y/o hipoparatiroidismo.

Habrá que recordar entonces, que el 90% de los nódulos tiroideos son benignos, que el mejor estudio para su evaluación inicial es el ultrasonido, que sus características ultrasonográficas y el tamaño determinarán la necesidad de hacer una BAAF; y, que los nódulos menores de 1 cm, pueden manejarse conservadoramente con seguimiento clínico y ultrasonográfico.

Hiperparatiroidismo primario. Un diagnóstico bioquímico, no por imágenes.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la afección endocrina que sigue en orden de frecuencia a los problemas tiroideos. Aunque es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, no es exclusiva de este grupo poblacional. Su presentación clínica ha cambiado en el transcurso del tiempo, pasando de ser una enfermedad sintomática, con afección renal y ósea preferencialmente, a una enfermedad asintomática, descubierta por el hallazgo incidental de hipercalcemia en una muestra de sangre.

Lamentablemente, en muchos casos el diagnóstico pasa inadvertido al no darse importancia a la elevación del calcio sérico. Y, cuando el diagnóstico se considera posible, tanto los internistas como los endocrinólogos; por regla general, piden un estudio de medicina nuclear para confirmarlo o descartarlo.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario es bioquímico; y, se basa en la confirmación de hiper-

calcemia verdadera con un valor de PTH elevado o normal pero inapropiado para el nivel de calcio sérico en la misma toma de sangre. La hipercalcemia verdadera se define como un calcio elevado en 2 de 3 muestras de sangre. Además, habrá que recordar que existen formas raras de la enfermedad como el HPTP normocalcémico y normohormonal. La medición de vitamina D siempre será necesaria, tomando en cuenta que un buen número de pacientes con HPTP tendrán insuficiencia o deficiencia. Igualmente, será mandatorio medir la excreción urinaria de calcio en orina de 24 horas, para descartar una Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (HCHF), pues el HPTP cursa con normo o hipercalciuria. Así que, los estudios por imágenes nunca deben preceder los estudios bioquímicos; y, su positividad o negatividad ni confirmará, ni descartará el diagnóstico de HPTP. Además, hay que tomar en cuenta que, en los estudios por imágenes puede haber falsos positivos y falsos negativos; sin olvidar que, en los casos de hiperplasias glandulares la negatividad es la regla.

La única justificación y utilidad de los estudios por imágenes es permitir planificar la estrategia quirúrgica¹⁰. La negatividad de los estudios obligará a una exploración bilateral convencional; y, la positividad hará posible una exploración unilateral mínimamente invasiva, acortando el tiempo operatorio, la estancia hospitalaria y disminuyendo la morbilidad quirúrgica.

Hiperaldosteronismo primario. Más frecuente de lo que se piensa.

Se estima que en 5 a 12% de los pacientes hipertensos la causa de la hipertensión es un hiperaldosteronismo primario (HAP). Su prevalencia es tan alta, que ha sido reconocido como un problema de salud pública^{11,12}. La clásica descripción de hipertensión arterial (HTA) asociada a hipokalemia, sólo se presenta en el 25% de los casos y usualmente en los más severos¹³. Los subtipos más frecuentes son los adenomas productores de aldosterona y la hiperplasia cortical bilateral. Los otros subtipos son muy raros y representan menos del 2% de las causas de HAP.

En centros donde es posible hacer mediciones hormonales de las venas adrenales de drenaje, para

establecer si existe secreción uni o bilateral de aldosterona, la prevalencia de adenomas adrenales corticales productores de aldosterona es del 28 al 50%¹³. Lo importante de esto, es que, los pacientes con secreción unilateral de aldosterona pueden ser curados con cirugía, a condición de que el diagnóstico y el tratamiento sean hechos con prontitud. El retraso o errores en el diagnóstico provocarán daño a los sistemas cardiovascular y renal, mayor que el producido en pacientes con hipertensión idiopática. La curación quirúrgica temprana permitirá curar la hipertensión, hipokalemia y revertir el daño a los órganos blanco¹⁴.

La primera consideración, entonces, deberá ser, ¿en qué pacientes considerar la posibilidad de un HAP? De acuerdo con las guías de la Asociación Americana de Endocrinología¹⁵, varios grupos de pacientes, considerados de alto riesgo, deben ser sometidos a estudios de tamizaje para confirmar o excluir un HAP, incluyendo el 50% de los hipertensos y los hipertensos con apnea del sueño (tabla 2).

Pese a la alta prevalencia del HAP, la identificación de grupos de riesgo y las recomendaciones de diferentes asociaciones, muy pocos pacientes son estudiados en busca de la enfermedad. De acuerdo con lo publicado por Ruhle y colaboradores¹⁶, en un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo 37,000 pacientes hipertensos con hipokalemia, sólo el 2.7% de ellos fue sometido a un estudio de tamizaje en búsqueda de un HAP. A lo que hay que agregar que la mayoría de ese pequeño porcentaje, eran pacientes hospitalizados. Esto pone en evidencia que el diagnóstico de HAP raras veces es considerado por los internistas y cardiólogos que atienden estos pacientes.

La prueba diagnóstica de tamizaje recomendada es la razón aldosterona / renina, que tiene mayor sensibilidad que la medición aislada de aldosterona y una mayor especificidad que la medición de renina. Lamentablemente, en nuestro país ningún laboratorio mide aldosterona, ni renina, pues como nadie la pide, montar la prueba no es rentable. A una prueba de tamizaje positiva deberá seguir siempre una prueba confirmatoria; y, si está también es positiva, habrá que hacer un estudio por imágenes en búsqueda de alteraciones morfológicas de la o las

glándulas suprarrenales. Los estudios por imágenes nunca deberán preceder a los estudios bioquímicos.

En conclusión, en pacientes jóvenes con hipertensión arterial severa, refractaria, de inicio súbito, asociada a eventos cerebrales hemorrágicos, o a apnea de sueño; siempre deberá considerarse la posibilidad de un HAP, antes que condiciones excepcionalmente raras como un feocromocitoma.

Feocromocitomas. La última posibilidad diagnóstica

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores de las células cromafines de la cresta neural, con una incidencia estimada de 1 a 8 casos por millón de habitantes por año, y son la causa de la HTA en menos del 2% de los pacientes hipertensos. Alrededor del 80% se originan en la médula adrenal y el 20% restantes en la región paraaórtica, la pelvis, el tórax, la base del cráneo, el cuello y raramente en el corazón; denominándose estos, paragangliomas. Un 5%, son diagnosticados en pacientes en los que por imágenes se descubre un incidentaloma adrenal¹⁷.

Lo paradójico es que, pese a su rareza y baja prevalencia, la mayoría de los médicos de atención primaria, internistas y aún cardiólogos, piensan primariamente en esta condición en casos de hipertensión refractaria o de presentación inusual.

Tradicionalmente, la regla de los “10’s” ha sido aplicada a los feocromocitomas, como una manera de recordar asociaciones relevantes, entre ellas: 10% son malignos, 10% son bilaterales, 10% son causa de HTA en niños, 10% se asocian a síndromes hereditarios, 10% son extra adrenales, 10% son causa de HTA durante el embarazo. Aunque hay que hacer la salvedad que cada una de estas asociaciones no corresponde exactamente a un 10%.

Los síndromes heredofamiliares asociados a feocromocitomas y paragangliomas son: neoplasia endocrina múltiple tipo 2a y 2b (NEM2a, NEM2b), neurofibromatosis tipo I (NFM1), Von Hippel Lindau (VHL) y mutaciones de la succinato deshidrogenasa.

La tríada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis, son las manifestaciones clínicas más frecuentes;

y su hallazgo tiene una especificidad de 93% y una sensibilidad de 90%¹⁷. El 95% de los pacientes presentan hipertensión arterial, que puede ser constante o episódica. Los episodios de HTA se asocian a taquicardia y arritmias; y, típicamente suceden durante procedimientos diagnósticos no complicados, como una colonoscopia, en la inducción de la anestesia o durante procedimientos quirúrgicos. Pero, también pueden presentarse: hipotensión ortostática, pérdida de peso, constipación; y, alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, diabetes o hipercalcemia. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas y cambios metabólicos pueden ser atribuidos a un sin número de causas y hacer el diagnóstico esquivo y difícil; tanto, que algunos autores se refieren a estos tumores como los grandes simuladores.

El diagnóstico bioquímico se basa en la probar la hipersecreción de catecolaminas, midiendo sus metabolitos intermedios, las meta y normetanefrinas en plasma o en orina, o su metabolito final el ácido vanil mandélico en una muestra de orina de 24 horas. La medición de catecolaminas en plasma o en orina han sido abandonadas por su pobre sensibilidad y especificidad y a su pronta conversión a metanefrinas dentro del tumor por la catecol O metiltransferasa, lo que da lugar a falsos negativos. Igualmente, la medición del ácido vanil mandélico en orina de 24 horas, es poco sensible y específica, por lo que su determinación ha sido abandonada. La medición de metanefrinas fraccionadas en plasma o en orina, por el contrario, tiene una alta sensibilidad y especificidad. La importancia de medir metanefrinas y normetanefrinas radica en que los paragangliomas sólo producen noradrenalina, por falta de la enzima feniletanolamin N metil transferasa, presente únicamente en la médula adrenal, que convierte la noradrenalina en adrenalina. Lamentablemente, en nuestro país sólo se miden las metanefrinas no fraccionadas en orina.

Confirmada la hipersecreción de catecolaminas habrá que buscar el tumor responsable con estudios por imágenes. La tomografía axial computarizada (TAC) sigue siendo el estudio de elección, aunque puede ser sustituida por la resonancia magnética nuclear. Si no se visualiza un tumor adrenal, habrá que buscar un paraganglioma, recordando que su

localización más frecuente es en el órgano de Zuckerkandl, localizado a vecindad de la bifurcación aórtica, por debajo del nacimiento de la arteria mesentérica inferior. Si no se encuentra un tumor intraabdominal, habrá que buscarlo en el tórax. Los paragangliomas de la base del cráneo y el cuello, no son funcionales, pues a diferencia de los abdominales y torácicos que se originan de los paraganglios simpáticos, estos nacen del parasimpático.

El siguiente paso será la preparación farmacológica para el control de la presión arterial antes de la resección tumoral. La recomendación universal es iniciar con un alfa bloqueador y en caso de taquicardia persistente como sucede en tumores secretores de adrenalina; o, refleja secundaria al uso del alfabloqueador se podrá asociar un betabloqueador. Siempre deberá tenerse la precaución de que el betabloqueo nunca preceda al alfabloqueo, de lo contrario podrá producirse hipertensión refractaria por la pérdida de la vasodilatación mediada por los receptores beta 2; o, fallo miocárdico por su efecto inotrópico negativo¹⁷.

La resección quirúrgica requerirá de un muy buen manejo anestésico, y desde el punto de vista quirúrgico, quitar al paciente del tumor, minimizando su manipulación para evitar la liberación de catecolaminas y las alteraciones hemodinámicas secundarias.

El seguimiento postoperatorio por tiempo indefinido será mandatorio. Hay que recordar que puede tratarse del primer caso en esa familia, el gen mutante, y que podrá heredarlo a su descendencia. Por otro lado, la malignidad de estos tumores se establece por su comportamiento biológico; por lo que la invasión de tejidos vecinos, la recurrencia o las metástasis la confirmarán.

Consideraciones finales.

Estas anotaciones y reflexiones, producto de muchos años dedicados a la enseñanza y práctica de la endocrinología quirúrgica, tienen como propósito puntualizar; que, para diagnosticar estos síndromes de hipersecreción hormonal es necesario sospecharlos clínicamente y luego cumplir con una serie

de pasos para confirmar el diagnóstico. Estos pasos deberán seguir siempre una secuencia, cuyo orden no deberá ser alterado.

El primer paso, será la sospecha clínica. El segundo, la confirmación bioquímica de la hipersecreción responsable del síndrome clínico. El tercero, la localización por imágenes del tumor responsable. El cuarto, el control farmacológico de la hipersecreción, con el

propósito de operar al paciente en las mejores condiciones, minimizando la posibilidad de eventos indeseables durante la cirugía. El quinto, la resección tumoral. Y el sexto, el seguimiento postoperatorio del paciente y sus descendientes.

Tabla 1.

Determinación de la severidad del hipertiroidismo basada en parámetros clínicos y Bioquímicos.

Severidad enfermedad	Tiempo evolución	Pérdida peso	Tamaño bocio	FC	T4 libre	TSH	Ac receptor TSH
Moderada	< 6 meses	< 10 libras	Pequeño	< 100 x'	< doble	> 0.1	< 12
Severa	> 6 meses	> 10 libras	Voluminoso	> 100 x'	> doble	< 0.1	> 12

Tabla 2.

Grupos de pacientes con alto riesgo de tener HAP.

a. Hipertensión arterial moderada o severa
b. Hipertensión arterial resistente a tratamiento
c. Hipertensión arterial asociada a hipokalemia
d. Hipertensión arterial familiar a temprana edad o asociada a EVC
e. Hipertensión arterial y familiar de 1r grado con HAP
f. Hipertensión arterial y apnea del sueño
g. Hipertensión e incidentaloma adrenal

Abreviaturas: Hiperaldosteronismo primario (HAP), Evento vascular cerebral (EVC)

Referencias

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20:4-9.
2. Caron P, Brue T, Raverot G, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-PO-LIS study. *Endocrine* 2019; 63:120-129.
3. Peñalongo MA, Aguilera L, Pineda M, et al. Hiperprolactinemia. Etiología, diagnóstico y manejo. *Endocrinología, diabetes y metabolismo* 2006; 5:7-15.
4. Shlomo M, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Endocrinol Metabol* 2011; 96:273-288.
5. Schlechte J, Dolan K, Serman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:412-418.
6. Casanueva F, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2006; 65:265-273.
7. Davies, L., & Welch, H. G. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2016; 295(18):7-10.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26(1): 1e133.
9. Myauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma. *Endocrinol Metabol Clinics* 2019; 48:215-226.
10. Rivera M, Aguilera L, Peñalongo M. Resultados del tratamiento quirúrgico del Hiperparatiroidismo Primario en un país en vías de desarrollo. *Rev Guatem Cir* 2017; 23:16-23.
11. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371:1921-1926.
12. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-2300.
13. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045-1050.
14. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:689-699.
15. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1889-1916.
16. Ruhle B, White M, Alsafran S, et al. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery* 2019; 165:221-227.
17. Wang H, Jepegnanam Ch. Recognition and management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Anaesthesia and Intensive Care Med* 2017; 18 (10):496-501.