

TERAPIA ANTITIROIDEA

En la actualidad el tratamiento básico del hipertiroidismo es el **iodo radiactivo** (I131). Se utiliza como tratamiento preferente para los pacientes mayores de 40 años, y para los menores de esta edad que padezcan un cuadro hipertiroides que no sea la enfermedad de Graves–Basedow, o que tengan cuadros concurrentes de enfermedad cardiorrespiratoria, psicosis o diabetes o bien los que hayan recaído tras tratamiento con los medicamentos incluidos en este apartado.

Muchos clínicos emplean directamente el radioiodo a cualquier edad, pero persisten las naturales reticencias a administrar una sustancia radioactiva a pacientes en edad de procrear. Sin embargo la experiencia ha demostrado que el I131 es un tratamiento cómodo y seguro. El efecto secundario más importante es una disminución progresiva de la función tiroidea que puede llevar con los años al hipotiroidismo.

Los radiofármacos se salen del ámbito del CATALOGO. Los medicamentos incluidos aquí son los agentes antitiroideos derivados de la tiourea, que actúan inhibiendo la transformación metabólica de yodo en tiroxina (un paso previo a su incorporación a la hormona tiroidea).

Los comercializados en España son:

Carbimazol
Tiamazol (Metimazol)

Existen diferencias de utilización de antitiroideos según los países, que se reflejan en las recomendaciones de tratamiento que nos encontramos en la literatura científica. Pero se trata exclusivamente de preferencias nacionales; a efectos terapéuticos todos los derivados de tiourea pueden considerarse equivalentes. En lo que se refiere a los comercializados en España, el tiamazol es el metabolito activo del carbimazol y son por tanto prácticamente idénticos.

A tenor de lo que hemos dicho antes, el uso de estos fármacos es bastante limitado y básicamente consiste en:

- El tratamiento de la enfermedad de Graves–Basedow en pacientes jóvenes.
- La obtención de estado eutiroideo previo al tratamiento con I131 . El medicamento debe suspenderse al menos cuatro días antes de la administración del radiofármaco.

En el primer caso, la dosis se reduce una vez llegado a estado eutiroideo (unas seis a diez semanas) pero el tratamiento se mantiene un mínimo de un año y a veces dos. Las remisiones definitivas se producen en algo menos del 50% de los casos. Parece que se obtienen índices mayores de curación usando un régimen de dosis altas de antitiroideo junto con levotiroxina (para compensar la hipofunción tiroidea), pero es difícil controlar este régimen mediante la medida de parámetros bioquímicos.

Otros tratamientos

El **iodo** (como yoduro potásico, o soluciones yodo–yoduro) inhibe rápidamente la secreción tiroidea, pero el efecto se pierde al cabo de varios días y además puede interferir con los tratamientos mencionados antes.

Se utiliza en tratamientos de corta duración para

- Preparación a la resección quirúrgica del tiroides.

- Tratamientos de emergencia (crisis tireotóxicas, cirugía urgente no tiroidea en pacientes hipertiroideos no controlados, etc.)
- Acelerar el retorno a la normalidad de la función tiroidea tras tratamientos con radioyodo.

Betabloqueantes. El bloqueo beta-adrenérgico revierte rápidamente muchos síntomas de hipertiroidismo (taquicardia, temblor, ansiedad, debilidad muscular) y mejoran la sensación de bienestar del paciente.

Todos los beta-bloqueantes son efectivos para este propósito, pero no influyen en la disfunción tiroidea. Son una terapia paliativa que se retira progresivamente al ir haciendo efecto el tratamiento antitiroideo. Debe tenerse precaución en cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva, sean debidos o no al hipertiroidismo.

RECUERDE

El problema más importante de los derivados de tiourea, aunque es muy raro, es la agranulocitosis. Suele revertir espontáneamente al suspender el tratamiento. Parece ser una reacción de tipo idiosincrásico y el recuento hematológico rutinario tiene poco valor en la prevención.

El paciente debe ser instruido para que acuda al médico si aparecen síntomas indicativos del cuadro (erupciones, fiebre, llagas en la boca, etc.).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NODULAR BENIGNA DEL TIROIDES

TABLA 1. BOCIO UNINODULAR

Opción terapéutica	Ventajas	Inconvenientes	Comentarios
Fármacos antitiroideos	Facilidad de manejo	Tratamiento a lo largo de toda la vida. Riesgo de efectos adversos.	Interesante como tratamiento previo a cirugía, así como antes y después del yodo radiactivo en ancianos y en aquellos pacientes con otras patologías concomitantes. El uso prolongado sólo se recomienda cuando no puedan emplearse otras opciones.
Cirugía	Control rápido y permanente del hipertiroidismo en prácticamente todos los pacientes. Permite descartar cáncer de tiroides.	Mortalidad y morbilidad asociada a cirugía (menor que para la enfermedad multinodular); hipotiroidismo (10–20%).	Recomendada en niños y adolescentes; preferible en pacientes con nódulos grandes.
Yodo radiactivo (I131)	Muy eficaz en el control del hipertiroidismo (más del 90% de curaciones con una sola dosis)	Reversión gradual de hipertiroidismo; hipotiroidismo (10%), riesgo teórico de cáncer inducido por radiación.	Opción interesante para la mayoría de los pacientes.
Inyección percutánea de etanol	Eficaz para revertir el hipertiroidismo, sin mortalidad ni morbilidad quirúrgica, sin riesgo de cáncer inducido por radiación.	Son necesarias múltiples inyecciones, de carácter doloroso; se desconoce la eficacia a largo plazo; parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente (casos raros)	Es una alternativa a la cirugía o al yodo radiactivo, especialmente en pacientes con nódulos pequeños.

TABLA 2. BOCIO MULTINODULAR

Opción terapéutica	Ventajas	Inconvenientes	Comentarios
Fármacos antitiroideos	Facilidad de manejo	Tratamiento a lo largo de toda la vida. Riesgo de efectos adversos.	Interesante como tratamiento previo a cirugía, así como antes y después del yodo radiactivo en ancianos y en aquellos pacientes con otras patologías concomitantes. El uso prolongado sólo se recomienda cuando no puedan emplearse otras opciones.
Cirugía	Control rápido y permanente del hipertiroidismo en prácticamente todos los pacientes. Permite descartar cáncer de tiroides.	Mortalidad y morbilidad asociada a cirugía (menor que para la enfermedad multinodular); hipotiroidismo (variable); persistencia o recurrencia del hipertiroidismo (variable).	Recomendada en pacientes con grandes bocios, cuando sea precisa una rápida resolución de la compresión.
Iodo radiactivo (I131)	Muy eficaz en el control del hipertiroidismo.	Sólo reversión parcial del hipertiroidismo (pueden precisarse varias dosis); hipotiroidismo (<20%), riesgo teórico de cáncer inducido por radiación.	Opción interesante para la mayoría de los pacientes.

SOMATOSTATINA

La somatostatina natural fue identificada inicialmente como un polipéptido de 14 aminoácidos que inhibe la secreción de hormona de crecimiento, de donde le viene el nombre.

De la investigación posterior ha surgido una imagen mucho más compleja. La acción moduladora de la secreción hormonal no se limita a la somatotropina, sino que se extiende a la serotonina, la TSH y una gran variedad de péptidos gastro-entero-pancreáticos: insulina, glucagon, gastrina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), etc. Modula además la neurotransmisión en el SNC y tiene acción sobre la contractibilidad de l músculo liso, la absorción intestinal y las células activadas del sistema inmunitario.

Esta multiplicidad de acciones se ejerce a través de varios receptores celulares. Se han aislado cinco tipos diferentes de receptores de somatostatina. Tienen bastantes características comunes (entre el 42% y el 60% de la secuencia de AA es idéntica, y la activación de todos resulta en la reducción de la actividad de la adenil-ciclasa), pero varían mucho en la distribución en el organismo y en otras acciones celulares adicionales a la inhibición de la adenil-ciclasa. Esto es importante porque la somatostatina natural tiene alta afinidad por los cinco tipos de receptores, pero no ocurre lo mismo –como veremos– con los análogos sintéticos que se usan en terapéutica.

La somatostatina natural tiene dos inconvenientes serios para ser usada como medicamento: uno es que la semivida biológica es del orden de dos minutos y tiene que ser administrada como infusión IV continua. El segundo es que la suspensión de la infusión va seguida de un *efecto rebote* con hipersecreción de HGH, insulina y glucagon.

Por este motivo se han desarrollado derivados sintéticos más resistentes a la acción de las peptidasas. El octeótrido y el lanreótido son octapéptidos. El **octeótrido** es el preparado del grupo más utilizado, ya que

puede usarse por vía IV como la somatostatina, pero además se puede administrar por vía SC con semivida de 2 h y duración de la acción de 6 a 12 h. No produce hipersecreción de rebote. El **lanreótido** es más moderno y se presenta como un medicamento de depósito por vía IM con una duración entre 10 y 20 días.

Por los motivos farmacocinéticos señalados, los derivados sintéticos son preferibles a la somatostatina en la mayoría de las aplicaciones. Hay que tener presente, sin embargo, que la acción sobre los receptores no es uniforme, como se refleja en la Tabla I.

No se sabe mucho sobre las repercusiones clínicas de la distinta afinidad para los receptores. La comparación directa es casi imposible debido a las diferencias farmacocinéticas entre los medicamentos y la baja incidencia de las patologías donde están indicados. Parece bien establecido, por ejemplo, que los derivados sintéticos son inhibidores más potentes de la secreción de HGH que de la de insulina.

TABLA I. AFINIDAD PARA LOS RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

	TIPOS DE RECEPTORES					
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5
Somatostatina	+	+	+	+	+	
Octeótrido	"	+	+	"	+	
Lanreótido	"	+	+	+	+	
Localización	Cerebro, riñón, hígado, páncreas, pulmón, yeyuno, estómago.	Cerebro, riñón	Cerebro, páncreas	Cerebro, pulmón	Cerebro, placenta, corazón, pituitaria, suprarrenales, intestino delgado, músculo esquelético	

Afinidad:

++ Alta

+ Moderada

" Nula

USOS DE LA SOMATOSTATINA Y ANÁLOGOS

El campo principal de aplicación de estos fármacos reside en el tratamiento de síndromes relacionados con la hipersecreción de los factores hormonales que son regulados fisiológicamente por la somatostatina. La hipersecreción se relaciona generalmente con procesos neoplásicos que afectan a las glándulas productoras. Los más importantes son:

Acromegalia

El **octeótrido** produce la normalización de la secreción en un 50–75% de los pacientes tratados. Aproximadamente en la mitad de los pacientes que responden ocurre además una reducción del tamaño del tumor. Hay estudios de hasta 10 años que demuestran que no se pierde el control con el tratamiento prolongado.

Este resultado es considerablemente mejor que el tratamiento alternativo con **bromocriptina** (al que responden sólo un tercio de los pacientes). La combinación con bromocriptina puede ser eficaz en casos que

responden mal al octeótrido.

A pesar de todo, el tratamiento básico de la acromegalia sigue siendo quirúrgico. Una razón son los inconvenientes del octeótrido, sobre todo la necesidad de tres inyecciones SC diarias y los efectos adversos, sobre todo la litiasis biliar (incidencia: 20–30% casi siempre asintomática).

La situación está empezando a cambiar con los nuevos preparados de depósito, como el **lanreótido**, que se administra cada 10–15 días.

Otros tumores pituitarios

La casuística es escasa. En los adenomas hipofisarios que secretan tirotropina, el **octreótrido** puede reducir significativamente la secreción y normalizar los valores de la tiroxina sérica.

No debe esperarse respuesta satisfactoria, en cambio, en los adenomas que secretan corticotropina (enfermedad de Cushing), ya que no suelen expresar receptores de somatostatina.

Tumores endocrinos del tracto gastrointestinal

Los mejores resultados se obtienen en los *VIPomas* o tumores hipersecretores de péptido vasoactivo intestinal (VIP) y en *glucagonomas*. La diarrea asociada a los *VIPomas* responde especialmente bien. La sintomatología del *síndrome carcinoide* puede controlarse muchas veces con dosis de este tipo de preparados. *Insulinomas* y *gastrinomas* pueden mejorar también. Sin embargo, a diferencia de los tumores hipofisarios, el efecto en neoplasias digestivas es temporal. Hay que subir la dosis progresivamente y se acaba perdiendo el control del proceso.

Síndrome de descarga ("dumping syndrome").

Se debe a la destrucción de los mecanismos reguladores gastrointestinales tras cirugía gástrica. La causa inmediata es la descarga brusca del contenido gástrico en el duodeno, pero en los signos y síntomas deben intervenir la subsiguiente hipersecreción de insulina y de péptidos de acción intestinal.

El octeótrido puede aliviar muchos de los síntomas asociados al síndrome de descarga, tanto en la variedad temprana como la tardía. La diarrea es la excepción principal. Es posible que la administración del medicamento antes de las comidas pueda prevenir el síndrome, pero al ser un fármaco exclusivamente inyectable, es un procedimiento muy incómodo por ser usado rutinariamente.

Cirugía pancreática.

La administración de octeótrido en el perioperatorio inhibe la producción de enzimas proteolíticos. Se consigue un descenso modesto, pero significativo, de las complicaciones derivadas de la liberación de dichos enzimas en el organismo (fístula pancreática, etc).

Un grupo de aplicaciones con menos éxito se basa en la propiedad de la somatostatina de reducir el flujo sanguíneo intestinal y hepático. Se ha ensayado sin resultados convincentes en hemorragias gastrointestinales. La utilidad en el tratamiento de episodios hemorrágico en varices esofágicas es controvertido y está todavía por establecer.

Varices esofágicas sangrentes

La somatostatina y sus análogos son usados con frecuencia en el tratamiento de emergencia de cuadros hemorrágicos procedentes de varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. En general, estos

tratamientos no tienen consecuencias sobre la mortalidad de los pacientes, ni sobre la recidivas de los episodios hemorrágicos. No obstante, sí parece que son capaces de reducir modestamente la cantidad de sangre transfundida (una media de 1,2 unidades por paciente). Todo ello hace que esta indicación terapéutica tenga un valor cuestionable.

INHIBIDORES DE LA RESORCIÓN ÓSEA

La **calcitonina** y los **bisfosfonatos** son medicamentos muy diferentes bajo el punto de vista químico y farmacológico, pero tienen en común inhibir (por mecanismos distintos) la acción de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea. Por consiguiente las aplicaciones terapéuticas son parecidas y en muchos casos la eficacia es equivalente. Hay tres aplicaciones terapéuticas fundamentales de los inhibidores de la resorción ósea: *osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia*.

H04A1A. Calcitonina

Cualquiera que sea la especie animal de procedencia, es un polipéptido de 32 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos difiere de una especie a otra. Todas las calcitoninas se obtienen actualmente por síntesis.

Se encuentran comercializadas tres calcitoninas diferentes: humana, de salmón y un derivado de calcitonina de anguila llamada **elcatonina**, mucho menos difundida y experimentada pero que en principio puede considerarse equivalente a la de salmón.

Las calcitoninas humanas y de salmón se diferencian en 16 aminoácidos, pero la acción farmacológica es idéntica. La calcitonina de salmón es más potente que la humana y tiene mayor duración de acción. Sin embargo el uso repetido puede inducir la producción de anticuerpos, que en algunos casos llegan a inactivar el medicamento. La calcitonina humana no tiene este problema y puede a veces ser efectiva en casos donde la de salmón no lo es debido a los anticuerpos.

La introducción de presentaciones para vía intranasal (no disponibles para calcitonina humana) han reducido considerablemente el inconveniente tradicional de estos medicamentos: la vía exclusivamente inyectable. También minimiza ciertos efectos secundarios, como las náuseas.

H04A1B. Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos estructurales a los pirofosfatos que forman la estructura mineral del hueso. Se absorben (y quedan depositados) sobre los cristales de hidroxapatita, impidiendo su resorción al inhibir la acción de los osteoclastos.

Sin embargo no es un grupo homogéneo de fármacos, porque no se conoce bien el mecanismo de inhibición de los osteoclastos y parece que hay diferencias en el mecanismo de acción de los distintos medicamentos. La acción "in vitro" se correlaciona mal con los resultados terapéuticos.

Por lo tanto, podemos considerarlos como un grupo de sustancias químicamente semejantes, pero que difieren bastante en posología, en resultados prácticos y en los efectos secundarios sobre el hueso, y donde la experiencia clínica no es fácilmente extrapolable de un compuesto a otro.

En España hay seis disponibles: el **clodronato disódico**, orientado al tratamiento de la hipercalcemia y calificado como especialidad de *diagnóstico hospitalario (uso hospitalario el inyectable)*; el **etidronato disódico** como especialidad de prescripción normal que puede usarse en todos los usos de los bisfosfonatos salvo la hipercalcemia, porque no existe preparación por vía inyectable y el **alendronato sódico**, también comercializado sólo por vía oral, y exclusivamente para el tratamiento de la osteoporosis, de momento; el **pamidronato**, autorizado en hipercalcemia, metástasis óseas y enfermedad de Paget, el **tiludronato**, ácido

indicado exclusivamente en la Enfermedad de Paget y el **ibandonato**, ácido aprobado en hipercalcemia inducida por un tumor. Aunque no hay justificación farmacológica ni clínica para esta diferencia, lo cierto es que simplifica la selección de medicamentos sin distorsionar excesivamente la lógica. El etidronato disódico no es el mejor de los bisfosfonatos, pero es indudablemente el más experimentado. El clodronato es 10 veces más potente pero la difusión internacional y la experiencia de uso es considerablemente menor.

El alendronato es 1.000 veces más potente que el etidronato, bastante menos propenso a producir osteomalacia y es objeto de un extenso programa de investigación. Posiblemente termine siendo el medicamento de elección en este grupo.

RECUERDE:

La absorción de los bisfosfonatos por vía oral es muy baja. Para optimizarla, el paciente debe estar en ayunas las dos horas anteriores y posteriores a la toma del medicamento.

El alendronato debe tomarse de pie y con un vaso entero de agua para evitar el riesgo de esofagitis.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA

Los tratamientos se indican sin perjuicio de intentar identificar y corregir, si es posible, la causa de la hipercalcemia.

tabla I. TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA

MEDICAMENTO	COMENTARIO
Solución salina fisiológica	La rehidratación con solución salina IV es un tratamiento casi obligado de la hipercalcemia y en casos leves puede ser suficiente para corregir el cuadro.
Bisfosfonatos	Normalmente usados por vía IV, pero a veces se sigue por vía oral como terapia de mantenimiento. Todos los bisfosfonatos son eficaces, pero en España el único disponible para vía IV es el clodronato disódico. La acción se inicia lentamente, pero es duradera (inicio en 2–3 días, máximo a los 5–6 días, duración 10–12 días). Los efectos adversos son poco importantes. Suelen ser el tratamiento de elección si no se precisa acción rápida.
Calcitonina	La acción es muy rápida (comienza a las dos horas, máximo a las 12–24 horas), pero es poco duradera. Un inconveniente adicional es que en muchos pacientes se produce un "fenómeno de escape" (la calcemia vuelve a subir aunque se mantenga el tratamiento). La administración junto a prednisolona potencia la acción, pero es un efecto muy variable y no suele producirse en la hipercalcemia asociada a procesos neoplásicos (la más frecuente). Útil sobre todo cuando se precisa un efecto rápido y la hipocalcemia no es demasiado intensa. A veces se usa para un tratamiento inicial que se mantiene luego con bisfosfonatos.
Nitrato de	No disponible en España como especialidad farmacéutica, pero usada en otros países. La administración es IV y el efecto parece comparable a los bisfosfonatos en eficacia y en

Galio	duración (inicio a los dos o tres días, máximo a los 6–8). Riesgo de nefrotoxicidad, pero escaso si el paciente no tiene insuficiencia renal previa, está bien hidratado y se evita el uso concurrente de otros medicamentos nefrotóxicos.
Diuréticos de alto techo. (ver grupo C03B1A)	Se puede conseguir rápidamente la normocalcemia usando furosemida junto con un aporte electrolítico adecuado, pero a riesgo de provocar desequilibrios electrolíticos importantes. Usar sólo si se dispone de medios de monitorización intensiva.
Fosfatos	El fosfato sódico por vía IV reduce rápidamente la calcemia al producir precipitación de fosfato cálcico insoluble. Pero esta acción se acompaña de efectos secundarios importantes (hipotensión, lesión renal). Es claramente un fármaco de último recurso, que sólo se justifica en casos muy graves refractarios a otros tratamientos. El fosfato sódico por vía oral tiene una utilidad muy limitada. El descenso de la calcemia es muy variable y en general escaso. Los efectos secundarios (diarrea) son frecuentes.
Corticoides	No suelen tener utilidad en cuadros asociados a procesos neoplásicos, a no ser que la patología sea de por sí sensible a los corticoides (mieloma, linfoma). Pueden ser útiles en hipercalcemia asociada a hipervitaminosis D.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

Los medicamentos de este grupo constituyen el tratamiento básico de la enfermedad, aparte de usar antiinflamatorios (grupo M01A) para el alivio del dolor.

La eficacia terapéutica de la calcitonina y el etidronato disódico es muy parecida (remisión de la sintomatología en un 90% de los pacientes, con disminución de los parámetros bioquímicos del orden del 50%).

Hasta la introducción de las formas intranasales, la calcitonina ha tenido el inconveniente de la administración exclusivamente inyectable. Otros posibles problemas son la pérdida de eficacia en tratamientos largos por inducir la producción de anticuerpos (15–20% de incidencia) y que la enfermedad reaparece con bastante rapidez al suspender el tratamiento.

Los bisfosfonatos son más cómodos por la administración oral y la duración de la remisión es mayor. El inconveniente (al menos con el etidronato disódico, el más usado) es que interfieren en la remineralización, produciendo osteomalacia. Por ello el tratamiento ha de ser limitado en dosis y tiempo. El **etidronato disódico** se administra a dosis de 5 mg/kg/día durante no más de seis meses. Si se sube a 10 mg/kg/día no debe administrarse más de tres meses. No deben darse dosis superiores a 20 mg/kg/día.

El **alendronato** no está aún autorizado en España para la enfermedad de Paget, pero a dosis de 40 mg/día durante seis meses produce resultados superiores al etidronato o a la calcitonina: la reducción de las anormalidades bioquímicas es del orden del 75–80% sin evidencia de osteomalacia. Sin embargo de momento los tratamientos se limitan a seis meses; el efecto sobre la remineralización a plazos más largos está por determinar.

Lo usual con los bisfosfonatos es administrar durante seis meses y dejar de tratar otros seis (o más, si no reaparece la sintomatología). Si los síntomas reaparecen antes de los seis meses, usar calcitonina en el intervalo.

tratamiento de la osteoporosis

El tratamiento de la osteoporosis dista de ser satisfactorio. Hay dos circunstancias que contribuyen a ello:

- **Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos que los destinados a promover la remineralización.** Esto significa que los tratamientos deben ser preventivos, empezando antes que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible.
- **La dificultad de identificar factores de riesgo.** Datos epidemiológicos indican que el riesgo relativo de fractura aumenta en 2–3 veces por cada desviación estándar que disminuya la densidad ósea respecto a la media. Pero los equipos precisos de medición no están muy extendidos (la técnica mejor es la absorciometría de rayos X de energía dual). No se hacen medidas sistemáticas de la población ni está claro que estén justificadas. La osteoporosis se ha diagnosticado tradicionalmente con la primera fractura.

La combinación de los factores citados tiene dos consecuencias desfavorables. La primera es que *conduce a tratamientos preventivos sin que sea fácil identificar con precisión los grupos de riesgo*. La terapia estrogénica, el tratamiento más experimentado y posiblemente el más eficaz, puede servir para ilustrar la situación: para conseguir la máxima efectividad hay que comenzar lo antes posible tras la menopausia, antes de que se produzca pérdida excesiva de masa mineral (acelerada en los primeros años de la postmenopausia). Esto significa comenzar un tratamiento a los 50–60 años de edad para prevenir un cuadro que suele evidenciarse a los 70–80 años, sin que pueda suspenderse porque los beneficios en términos de conservación de masa ósea se pierden rápidamente al cesar la administración. Puede verse tanto el interés de la identificación precisa de los posibles pacientes, y también la importancia de la relación beneficio/riesgo del tratamiento elegido.

El *escaso conocimiento del aspecto beneficio/riesgo de los tratamientos* es la segunda consecuencia desfavorable de la situación. El desconocimiento se debe fundamentalmente a que, salvo a grandes rasgos, es difícil de correlacionar la densidad mineral con el riesgo de fracturas. Esto significa que para definir un tratamiento como eficaz no basta con demostrar diferencias significativas en la densidad ósea (relativamente sencillo con los métodos actuales), sino *diferencias en la incidencia de fracturas*, lo cual requiere ensayos muy largos con gran cantidad de pacientes.

Por esta razón, la evidencia real de eficacia terapéutica de tratamientos tan usuales como los estrógenos o la calcitonina no han podido obtenerse hasta fechas muy recientes, y la evidencia de naturaleza epidemiológica es mucho más abundante que la basada en ensayos clínicos controlados. Relacionado con esto nos encontramos que la mayoría de los ensayos se realizan en el período inmediatamente posterior a la menopausia, y no en el grupo de edad donde suelen producirse la mayoría de las fracturas (más de 70 años). Tampoco hay en estos momentos estudios comparativos de eficacia entre distintos medicamentos.

Por contra, se está progresando en el diagnóstico pre-fractura de la osteoporosis. Ha tenido gran influencia la clasificación de la OMS basada en la densidad ósea, que define la osteoporosis como la densidad ósea inferior en 2,5 desviaciones estándar a la de un adulto joven.

La medida de marcadores bioquímicos está en la infancia pero puede ser una vía futura de identificar mejor los grupos de riesgo.

En cualquier caso, actualmente se identifican como **factores de riesgo para la osteoporosis en mujeres posmenopausicas** los siguientes:

- Genéticos.
- Ambientales: Tabaquismo, abuso de alcohol, inactividad física, bajo consumo de calcio en la dieta, escasa exposición al sol.

- **Estado menstrual:** Menopausia precoz (antes de los 45 años), amenorreas previas (anorexia nerviosa, hiperprolactinemia, etc).
- **Medicamentos:** *Glucocorticoides* (7,5 mg/día de prednisona durante más de 6 meses), *antiepilépticos* (fenitoína, etc), *terapias de restauración hormonal excesivas* (tiroxina, hidrocortisona, etc), *anticoagulantes* (warfarina, heparina, etc).
- **Enfermedades endocrinas:** Hiperparatiroidismo primario, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison.
- **Enfermedades hematológicas:** Mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, linfomas, leucemias, anemia perniciosa.
- **Enfermedades reumáticas:** Artritis reumatoride, espondilitis anquilosante.
- **Enfermedades gastrointestinales:** Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, gastrectomía, etc), enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, etc).

Teniendo en cuenta todos estos condicionantes, se pueden describir los principales tratamientos de la osteoporosis.

Estrógenos (Ver grupo G03C): *Retrasan la desmineralización. El mecanismo no se conoce bien, pero se cree que es una reacción directa sobre el hueso porque se han descubierto receptores de estrógenos en los osteoblastos.*

La terapia de reemplazamiento estrogénico es el más experimentado de los tratamientos de las osteoporosis, y el que tiene mayores pruebas de eficacia. Produce una diferencia significativa de la densidad ósea en favor de los pacientes tratados y la evidencia indica que ello se traduce en una disminución del 35–60% en la incidencia de fracturas en tratamientos de más de cinco años de duración. Los mejores resultados se obtienen en la prevención de las fracturas espinales, en tanto que las fracturas de las localizaciones óseas extraespinales son algo menos protegidas por el tratamiento estrogénico.

Se usan las pautas posológicas detalladas en la Tabla II. Se recomienda comenzar lo antes posible en la postmenopausia porque la pérdida de masa ósea es acelerada en los primeros años, pero hay evidencia reciente que muestra acción protectora de los estrógenos en casos de osteoporosis ya establecida y con fractura previa. De todas formas la introducción de alternativas eficaces ha conducido a replantear la vieja cuestión del riesgo de cáncer de mama con los tratamientos prolongados. Hay una tendencia a limitar la duración de la terapia de sustitución estrogénica a 10–12 años, y usar después otros medicamentos, caso necesario.

Los estrógenos por vía transdérmica (un parche de 50 o de 100 mcg al día) tienen el mismo efecto que por vía oral en la osteoporosis. Las ventajas e inconvenientes figuran en el cuadro I, pero hay que resaltar que no hay que contar con el efecto protector cardiovascular, que es un beneficio añadido de la terapia vía oral.

Uno de los problemas potencialmente importantes del uso prolongado de estrógenos es su capacidad de estimular la proliferación del endometrio, incrementando el riesgo de cáncer de endometrio. Dado que los **progestágenos** son capaces de limitar esta condición, se recomienda su asociación en las mujeres con útero intacto.

cuadro ii. tratamientos sustitutivos combinados de estrogenos

Continuo: Todos los días del mes: Estradiol (1 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg).
Cíclicos: 1.– Días 1 a 25: Estradiol (1 mg) Días 13 a 25: Medroxiprogesterona (5–10 mg).

2.- Todos los días del mes: Estradiol (1 mg) Días 1 a 14: Medroxiprogesterona (5-10 mg)
--

Moduladores de receptores estrogénicos: *Retrasan la desmineralización. Son fármacos que interaccionan con el receptor estrogénico, desarrollando efectos agonistas o antagonistas, dependiendo del tejido y del contexto fisiológico. Producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos, aunque esto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad.*

El primero de este tipo de fármacos en ser comercializado ha sido **raloxifeno**. Estudios realizados a 24 meses muestran incrementos del 1,2-2% en la densidad ósea total corporal, con elevaciones del 1,3 al 2,4% en las localizaciones de espina lumbar y de cadera. También produce modificaciones en los marcadores biológicos del ciclo óseo similares a los obtenidos con estrógenos. Produce efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos, aunque menos marcados que los conseguidos con estrógenos, especialmente en lo que se refiere a HDL. No induce activación del endometrio ni parece estar relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama.

Calcitonina: *Retrasa la desmineralización. Es una hormona que interviene en la regulación natural del metabolismo óseo del calcio y su acción principal es la inhibición de los osteoclastos.*

La eficacia de la calcitonina en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos y los efectos indeseables a largo plazo son menores. El hecho de que alivia el dolor de origen óseo es una ventaja adicional para algunos pacientes.

Un obstáculo muy importante para ser utilizada eficazmente era la necesidad de administrar por vía inyectable en régimen continuado. Por esta razón, y por consideraciones económicas, la experiencia en la prevención de osteoporosis es bastante limitada, pese al extenso uso que se hace del medicamento en este país. Hasta 1992 no ha existido ninguna prueba clínica que confirmase que la acción sobre la densidad ósea se traduce en disminución del riesgo de fracturas. Los nuevos estudios han sido posibles por la introducción de formulaciones para la *administración intranasal*, que facilitan en gran medida la administración continuada. Sin embargo, hay datos que cuestionan la eficacia de la calcitonina intranasal en la prevención de la pérdida ósea en mujeres con menopausia reciente.

Las dosis son de 100 UI de calcitonina de salmón (o 0,5 mg de calcitonina humana) diaria o alterna, por vía IM o SC. La vía intranasal es claramente preferible pero, por problemas de disponibilidad, se requieren dosis de 200 UI al día. Se suele administrar un suplemento de calcio para evitar hiperparatiroidismo secundario.

Calcio (Ver grupo A12A1A): *Retrasa la desmineralización, probablemente porque el aumento de la calcemia inhibe la secreción de hormona paratiroidea.*

La opinión sobre la utilidad de los suplementos de calcio está cambiando. Del escepticismo de hace pocos años (fundamentado en que numerosos ensayos no terminaban de demostrar la eficacia protectora) se ha pasado a una actitud favorable basada en nueva evidencia clínica y en la reinterpretación de los resultados anteriores.

Un criterio básico en la nueva interpretación es minimizar la importancia de los datos de los primeros cinco años de la postmenopausia, porque el calcio no puede contrarrestar la descalcificación acelerada debida a la falta de estrógenos. Los resultados en este período sugieren una falta de eficacia que no es totalmente real.

Pasado el período inicial postmenopáusico, los datos indican que el aporte regular de calcio retrasa significativamente la velocidad de descalcificación. Un ensayo ha mostrado además una reducción del 30% en la incidencia de fracturas de cadera en pacientes sometidos a un régimen diario de 1200 mg de fosfato

tricalcico y 800 UI de vitamina D. La importancia relativa del calcio y la vitamina D en el resultado se desconoce, pero se asume que el papel principal de la vitamina D es facilitar la absorción del calcio. De hecho, varios estudios utilizando vitamina D o calcitriol (forma hormonalmente activa de la vitamina D), sin suplementos de calcio, no produjo ningún efecto sobre la incidencia de fracturas óseas.

Por las razones mencionadas se está dando importancia a los suplementos de calcio, que eran ya en cualquier caso un tratamiento tradicional y casi obligado de la osteoporosis por no haber demasiadas alternativas y parecer intuitivamente correcto. La dosis óptima no ha sido establecida. Las recomendaciones actuales son del orden de 1500 mg diarios, junto con 400–800 UI de vitamina D. Es mejor administrarla en varias dosis junto con las comidas, usando preparados efervescentes o solubles para facilitar la absorción, que en ancianos suele estar disminuida.

Bisfosfonatos: *Retrasan la desmineralización. Son variaciones químicas de los pirofosfatos que constituyen la estructura mineral del hueso. Los bisfosfonatos son mas resistentes a la hidrólisis enzimática que los pirofosfatos. A las dosis usadas en osteoporosis no se incorporan a la estructura ósea, sino que se absorben sobre los cristales de hidroxiapatita y una vez allí inhiben la acción de los osteoclastos.*

Los bisfosfonatos se usaron inicialmente en la enfermedad de Paget, pero los buenos resultados en osteoporosis les han convertido en otro de los tratamientos básicos. El primero en demostrar eficacia, en términos de aumento de la densidad ósea y disminución de la incidencia de nuevas fracturas, fue el **etidronato disódico** pero tiene el inconveniente de que en uso continuado termina interfiriendo con la remineralización y produciendo osteomalacia. Por este motivo los tratamientos han de ser intermitentes (400 mg/día durante dos semanas, que se repiten cada tres meses, manteniendo un aporte de calcio en el intervalo).

El **alendronato** es un bisfosfonato de introducción más reciente y seleccionado específicamente por tener propiedades adecuadas para el tratamiento de la osteoporosis. La ventaja principal es que puede administrarse en régimen continuo porque no afecta desfavorablemente la mineralización.

Dosis de 10 mg diarios de alendronato producen aumento de la densidad ósea a nivel espinal lumbar en un 9% y a nivel del cuello del fémur en un 6%, después de tratamientos de tres años, disminuyendo de forma significativa de la incidencia de fracturas (en un 50%, en el caso de las fracturas vertebrales). Además, el alendronato ha demostrado una clara eficacia en el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Un inconveniente general de los bisfosfonatos es que se absorben mal. Procurar administrarlos en ayunas. El alendronato debe tomarse de pie y con un vaso de agua para prevenir posibles casos de esofagitis.

Fluoruro sódico: *Induce el aumento de densidad mineral ósea, posiblemente por estímulo de osteoblastos.*

El fluoruro sódico fue el primer agente que demostró la capacidad de producir aumento persistente de la densidad ósea, sobre todo en hueso trabecular.

Sigue habiendo reservas sobre su empleo por la posibilidad de que al hueso formado sea menos resistente que el normal. Un estudio de hace algunos años mostraba que el aumento de densidad ósea no se traduce en la reducción de fracturas vertebrales, y más importante, que la incidencia de fracturas no vertebrales sufre un aumento significativo. Se produjeron más efectos secundarios que con otros tratamientos (dolor y sinovitis en extremidades inferiores, molestias gastrointestinales con posible hemorragia).

Un ensayo posterior, usando dosis más bajas y una formulación de liberación retardada, produjo resultados mejores tanto en eficacia terapéutica como en tolerancia. La eficacia de los fluoruros parece depender mucho de la dosis y de un aporte adecuado de calcio.

El fluoruro sódico produce irritación gástrica, que puede ser reducida si el fármaco se administra conjuntamente con suplementos de calcio. También puede producir fracturas de estrés, una condición también conocida como *síndrome doloroso de las extremidades inferiores*.

Por consiguiente, hasta que las condiciones de utilización de los fluoruros no estén bien definidas, no puede recomendarse su uso generalizado.

CUADRO III. CARACTERÍSTICAS COMPARADAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Característica	Estrógenos	Moduladores estrogénicos	Calcitonina	Bisfosfonatos
Aumento de la densidad mineral ósea	+	+	+	++
Efectos positivos en los lípidos sanguíneos	++	+	–	–
Mejoría de los síntomas vasomotores	+	–	–	–
Actividad analgésica	–	–	+	–
Estimulación endometrial	+	–	–	–
Riesgo de cáncer de mama	+	±	–	–

Hormonas tiroideas

Hay tres preparaciones tiroideas en el mercado:

HORMONAS TIROIDEAS

NATURALES	SINTÉTICAS
Tiroglobulina	Levotiroxina Liotironina

En su acción fisiológica los preparados son iguales; difieren en potencia, pero esta diferencia se compensa por ajuste de dosis: 25 mcg de liotironina equivalen a 100 mcg de levotiroxina y a 60 mg de producto extractivo.

Hoy día se prefieren las hormonas de síntesis a los preparados naturales, porque la composición es más constante.

La **liotironina** es otro nombre de la L-triiodotironina (T3) mientras que la **levotiroxina** es un isómero óptico de la tiroxina (T4).

La acción de la liotironina es más rápida que la de la levotiroxina, pero también más corta. Se suele utilizar cuando se precisa acción inmediata (por ejemplo por vía IV es el tratamiento de elección en coma hipotiroideo), pero en los tratamientos de mantenimiento de estados hipotiroideos se usa **levotiroxina** porque la mayor semivida permite una administración más cómoda.

RECUERDE

Deben tenerse precauciones en la dosificación de hormonas tiroideas en ancianos y pacientes con cardiopatías. Se emplean pautas posológicas como la siguiente:

Comenzar con 25 mcg de levotiroxina al día, o bien 50 mcg en días alternos. Aumentar a razón de 12,5 mcg cada dos semanas, o bien 25 mcg cada 4 semanas, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

ACTH

La hormona natural, la **corticotrofina**, es un polipéptido de 39 aminoácidos de los cuales los 24 primeros son responsables de la acción hormonal, mientras que los restantes difieren según la especie animal de donde se obtiene y pueden inducir producción de anticuerpos.

El **tetracosáctido** es un preparado sintético que contiene los primeros 24 aminoácidos de la corticotrofina. Por tanto, tiene la misma acción que los preparados extractivos naturales con menor capacidad antigénica.

USOS DEL ACTH

La aplicación principal del ACTH es el diagnóstico de la función suprarrenal. También puede usarse para estimular la producción de corticoides en todos los casos donde son terapéuticamente útiles, pero en general se prefiere la administración directa del corticoide porque hay menos variabilidad en la respuesta y es más cómodo.

En determinadas situaciones (ej. en colitis ulcerosa) algunos clínicos prefieren usar ACTH en lugar de corticoides, pero no hay evidencia de que tenga ventajas sobre ellos.

HORMONA ANTIDIURÉTICA

Las sustancias con acción de hormona antidiurética son todas nonapéptidos que no pueden administrarse por vía oral porque se destruyen en el tubo digestivo. No están ya comercializados los inyectables de depósito de **vasopresina** (la hormona natural). Han sido desplazados por derivados que pueden administrarse por la más cómoda vía intranasal. La vasopresina se absorbe mal por dicha vía.

Los derivados disponibles son:

- **Lipresina:** Es la hormona antidiurética del cerdo. Se diferencia de la humana en el aminoácido en posición 8, que es lisina en lugar de arginina.
- **Desmopresina:** Es un derivado sintético de la vasopresina. Por desaminación del AA en posición 1 se consigue aumentar la resistencia a las esterasas tisulares (la acción se mantiene de 8 a 20 horas, comparada con 3 a 4 horas de la lipresina). Cambia la L-arginina en posición 8 por D-arginina, con lo cual la acción vasopresora queda muy disminuida en relación con la antidiurética.
- **Terlipresina:** Otro derivado sintético de la vasopresina, consistente en la triglicil-lisina-vasopresina. Se trata de un profármaco, que necesita ser biotransformado en **lipresina**, proceso que tarda 4-6 horas en producirse. Sus efectos cardiovasculares son inferiores a los de la lipresina, aunque actúa de una manera relativamente selectiva sobre la perfusión sanguínea de las áreas funcionales del hígado. Asimismo, desarrolla apenas un 3% de la actividad antidiurética de la vasopresina.

Salvo en el tratamiento de las varices esofágicas sangrantes, la desmopresina es el medicamento de elección. La acción antidiurética se mantiene con dos aplicaciones diarias, mientras que la lipresina necesita cuatro administraciones al día y en cuadros severos de diabetes insípida puede producirse episodios de poliuria intensa por pérdida de acción.

USOS DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

Diabetes insípida

Para diagnóstico y tratamiento de la diabetes neurógena.

Enuresis nocturna

El mecanismo de acción no es bien conocido, pero hay una teoría que relaciona el cuadro con una deficiencia en la secreción nocturna de hormona antidiurética. Varios ensayos clínicos han demostrado que la administración intranasal de desmopresina (10–40 mcg) al acostarse reduce de forma significativa los episodios de enuresis, sin efectos secundarios significativos.

Sin embargo el tratamiento tiene varias limitaciones:

- Los ensayos clínicos controlados se han hecho en pacientes resistentes a otros tratamientos, y son de corta duración (no más de 8 semanas, por lo general).
- Aunque se consigue una disminución significativa del número de noches sin enuresis (una noche por semana, al menos), la eliminación total de los episodios se produce sólo en el 25% de los casos. En cualquier caso, la probabilidad de mantener dos semanas consecutivas de "noches secas" es multiplicada por cinco con el uso de desmopresina.
- La eficacia de la desmopresina frente a la enuresis nocturna es equiparable a la obtenida con imipramina.
- El efecto se mantiene mientras dura el tratamiento. Por regla general el paciente recae al suspenderlo.

El papel de la desmopresina en la enuresis nocturna no está establecido todavía, pero es una alternativa que debe tenerse en cuenta en casos de fracaso del tratamiento convencional.

Hemofilia y Enfermedad de von Willebrand

La desmopresina induce la secreción de factor VIII y de factor de von Willebrand por las células endoteliales.

Tras la administración, la actividad del factor VIII aumenta entre 3 y 5 veces y persiste hasta 6 horas. Sin embargo se trata de un estímulo de la liberación más que de la síntesis, y el tratamiento no puede repetirse con frecuencia, ya que el efecto se pierde por depleción de reservas.

La hormona antidiurética es útil en las condiciones siguientes:

- Tratamientos de corta duración (episodios hemorrágicos menores, preparación prequirúrgica).
- Deficiencias poco pronunciadas de factores de coagulación (actividad basal de factor VIII > 5%).
- Sólo en Hemofilia tipo A y enfermedad de von Willebrand tipo I. Es ineficaz en hemofilia B. Es también ineficaz en la enfermedad de von Willebrand de tipo III. La eficacia es variable en la de tipo IIA y no debe usarse en la de tipo IIB por el riesgo de inducir agregación plaquetaria. Para esta aplicación concreta, las hormonas antidiuréticas se suelen usar por vía I.V. En caso de uso repetido, puede presentarse taquifilaxia si se administra con frecuencia inferior de 48 horas.

Varices esofágicas sangrantes

La terlipresina incrementa el tono muscular liso, tanto a nivel vascular como extravascular. Esto produce, en términos clínicos vasoconstricción y reducción del riego sanguíneo esplénico. Esto conduce a una disminución de presión portal. Asimismo, también hay contracción de la musculatura lisa intestinal, con aumento de la peristalsis. De igual manera, la pared esofágica es contraída y comprime los vasos varicosos esofágicos, reduciendo el riesgo de hemorragia masiva a partir de la rotura de estos últimos.

La terlipresina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las varices esofágicas, al menos en relación al placebo. No está tan claro que sea superior a la propia vasopresina o a otros tratamientos (somatostatina,

octreótido, taponamiento con sonda balón, etc).

HORMONA HUMANA DEL CRECIMIENTO

Los medicamentos actuales son todos productos de síntesis obtenidos por ingeniería genética. Los preparados de hormona natural fueron retirados del mercado al aparecer algunos casos de enfermedad de Creuzfeldt–Jacobs atribuidos a contaminación viral de los primeros preparados extractivos.

APLICACIONES PEDIÁTRICAS

Las indicaciones admitidas son los *retrasos de crecimiento debidos a insuficiencias en la secreción* de HGH y los asociados al *síndrome de Turner*. Actualmente, también se acepta su uso en retraso del crecimiento en niños debido a insuficiencia renal crónica.

Sin embargo muchos niños normosecretores (o al menos que no muestran evidencia de hiposecreción en pruebas diagnósticas) responden a la administración de la hormona. Este hecho plantea problemas de tipo clínico, económico y ético, derivados de la carencia de criterios objetivos de selección de pacientes, el alto coste del tratamiento y el valor social que se otorga a la estatura alta.

Para el tratamiento de niños normosecretores se suele manejar una combinación de criterios como:

- Estatura inferior al tercer percentil de las tablas estatura/edad.
- Velocidad de crecimiento inferior a la normal (ej. menos de 2 desviaciones típicas. o menos de 4 cm al año).
- Exclusión de otras causas de retraso de crecimiento.
- Respuesta a la hormona en un período de prueba de seis meses (la velocidad de crecimiento aumenta al menos en 2 cm por año).

Los resultados de un ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluía niñas de una media de edad de 8 años, cuya talla era inferior en al menos dos veces la desviación estándar de la media de los niños de su edad han demostrado que el tratamiento con somatropina (30 UI/m² de somatropina a la semana mediante inyecciones subcutáneas diarias) consigue incrementar su altura y no afecta al desarrollo pubertal. Tras una media de 6 años de tratamiento, con una media de edad de 16 años, el valor de la desviación estándar de su altura media se había modificado significativamente frente a las niñas no tratadas y eran una media de 7 cm más altas que éstas. La temporización de cada fase pubertal así como la edad y la velocidad con que se alcanzó la altura máxima resultó similar en todos los grupos.

En cualquier caso la necesidad del tratamiento debe evaluarse considerando si el objetivo a alcanzar (en términos de altura previsible) justifica el coste económico y la inconveniencia de someter al paciente a una inyección diaria".

Para la prescripción de hormona del crecimiento con cargo al Servicio Nacional de Salud se necesita la aprobación de cada caso por un Comité Asesor de Hormona de Crecimiento. Los criterios clínicos y las normas administrativas son diferentes según la administración sanitaria competente. El INSALUD restringe el diagnóstico a especialistas hospitalarios. Los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas suelen aceptar el diagnóstico por especialistas ambulatorios. El prescriptor debe conocer las normas que rigen en la Comunidad donde ejerce.

EFFECTOS EN EL ADULTO

Reemplazo de la hormona natural. El organismo sigue produciendo HGH en la edad adulta, pero la producción comienza a declinar a partir de los 30 años de edad y de forma marcada a partir de los 50 años.

El papel fisiológico de la hormona de crecimiento en el adulto no se conoce bien. De hecho un obstáculo serio a la aplicación terapéutica en adultos es que no se ha reconocido nunca un cuadro patológico de deficiencia de HGH, en clara contraposición a lo que ocurre con las carencias de HGH en niños y en otras carencias hormonales en los adultos.

La disponibilidad de somatotropina biosintética ha permitido determinar que la carencia de HGH en adultos induce un aumento de la masa adiposa corporal y disminución de masa magra y de la densidad ósea. Disminuye la capacidad de ejercicio y la sensación de bienestar. La terapia de reemplazo con somatotropina puede revertir dichos efectos, y se acepta ya como una indicación terapéutica de estos preparados el tratamiento de adultos con déficit secretorio, evidenciado por niveles plasmáticos de HGH inferiores a 3 ng/ml tras estímulo apropiado de la secreción. Los beneficios y riesgos a largo plazo no se conocen aún.

Los cambios fisiológicos producidos por la falta de hormona se asemejan a los que se observan en el envejecimiento. Tampoco se sabe mucho del papel que tiene la disminución natural de la secreción de HGH en los cambios orgánicos de la vejez, pero se están haciendo estudios en ancianos. Los resultados iniciales son parecidos a los que se obtienen en casos patológicos de deficiencia: aumento de masa magra (6–9%), disminución de masa adiposa (15%) y ligero aumento de la densidad ósea lumbar y del espesor de la piel. Las implicaciones terapéuticas de estos resultados están todavía por determinar. Por el momento las aplicaciones geriátricas de la somatotropina deben considerarse como estrictamente experimentales.

Acción anabolizante: En el adulto normosecretor, la somatotropina se comporta como un potente anabolizante: estimula la síntesis protéica e induce un balance nitrogenado positivo. Tiene acción lipolítica y modifica el metabolismo de los carbohidratos. Disminuye la masa adiposa y aumenta la masa muscular.

Esta acción anabolizante de la HGH es la base de su uso ilegal por deportistas. Se está investigando su aplicación en estados catabólicos (desnutrición, grandes quemados...)

RIESGOS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Se han llevado a cabo algunos estudios donde se relacionan los niveles fisiológicos de hormona de crecimiento en sujetos sanos con el riesgo de muerte prematura debida a alteraciones cardiovasculares y procesos tumorales malignos. Se llevó a cabo un seguimiento durante más de 18 años de una población de 874 personas entre 48 y 52 años que no presentaban problemas cardiovasculares, diabetes o intolerancia a la glucosa. Este grupo había sido estudiado como grupo control en un ensayo previo valorando el riesgo de muerte prematura en diabéticos no dependientes de insulina y sujetos con intolerancia a la glucosa. Se les extrajo sangre en ayunas y dos horas después de ingerir una solución con 75 g de glucosa, determinándose las concentraciones de glucosa, insulina y hormona de crecimiento.

Examinados entre el 67 y el 73, se siguió la incidencia de mortalidad en el grupo hasta 1989. En este tiempo murieron 171 hombres (64 debido a cáncer y 49 a problemas cardiovasculares). Las muertes por accidentes cardiovasculares se relacionan de forma significativa con los niveles de hormona de crecimiento en ayunas, junto con los factores clásicos, el tabaco y la presión arterial. Se encontró igualmente una relación significativa entre la aparición de procesos tumorales malignos y los valores de hormona de crecimiento en las muestras obtenidas a las dos horas de la toma de glucosa.

Estos resultados alertan sobre la necesidad de realizar nuevos estudios en poblaciones sanas, en tanto el tratamiento con hormona de crecimiento se está haciendo cada vez más extendido.

progestagenos

La progesterona, como otras hormonas afines, es metabolizada rápidamente en el hígado y por tanto su biodisponibilidad por vía oral es pobre. Se han desarrollado derivados semisintéticos para evitar este

inconveniente. Los compuestos de síntesis se suelen dividir en *derivados de progesterona* y *derivados de testosterona*.

Los progestágenos comercializados en España como principio activo único, salvo el **linestrenol** son todos derivados de progesterona. Los derivados de testosterona son sobre todo componentes de anticonceptivos hormonales. Esto tiene su lógica, porque los derivados de testosterona tienen mayor efecto androgénico que los derivados de la progesterona y son por tanto menos apropiados en las aplicaciones usuales de los progestágenos solos.

progestagenos solos comercializados

orales	inyectable de deposito
Didrogesterona	Gestonorona caproato
Linestrenol	Hidroxiprogesterona
Medrogestona	caproato
Medroxiprogesterona	Medroxiprogesterona
Noretisterona acetato	acetato

La selección del preparado depende de la indicación. Las formas orales son preferibles en tratamientos cíclicos o de duración limitada, como son los utilizados en hemorragia uterina funcional o en dismenorrea. Los inyectables de depósito tienen interés en el tratamiento de la endometriosis, ciertos tipos de cáncer o para conseguir períodos anovulatorios prolongados.

La inyección de **medroxiprogesterona** tiene una duración de 4 a 12 semanas dependiendo de la indicación. Los otros preparados retardados mantienen la acción una o dos semanas.

Otro posible criterio de selección de medicamentos son los efectos colaterales. La progesterona es el precursor natural de los andrógenos y los estrógenos. Es casi inevitable que los derivados semisintéticos o sus metabolitos tengan cierta actividad androgénica, estrogénica o anabolizante.

Hay grandes variaciones en actividad hormonal secundaria entre los medicamentos del grupo, pero es difícil dar normas de selección porque la actividad se determina en modelos experimentales difíciles de extrapolar a la clínica, y por otra parte los efectos secundarios hormonales no siempre son perjudiciales. En ciertos casos pueden favorecer la acción.

Siendo los progestágenos medicamentos de uso casi exclusivo en el sexo femenino, parece lógico pensar que un efecto androgénico es en general peor que un efecto secundario estrogénico. La **didrogesterona** tiene reputación de tener bajo potencial androgénico.

La posibilidad de masculinización de fetos hembras, y la falta de evidencia de eficacia, motiva que se desaconseje el uso de progestágenos en aborto habitual o amenaza de aborto. Tampoco se usan ya como diagnóstico del embarazo.

estrogenos y afines

Los estrógenos constituyen un grupo de sustancias de variado origen (naturales, semisintéticos o sintéticos) y distinta naturaleza química (esteroides y no esteroides), que no tienen grandes diferencias entre sí ni en acción farmacológica ni efectos secundarios. Existen diferencias de potencia, ya que los preparados sintéticos mejoran en biodisponibilidad a los naturales, que sufren rápido metabolismo hepático. Pero, como es usual, las diferencias en potencia se corrigen por ajuste de dosis y tampoco es un criterio apropiado para la selección.

La diferencia más importante entre los medicamentos es la *vía de administración*. Hay dos circunstancias por las que, pese a que los tratamientos suelen ser crónicos, se prefieren las formas no retardadas a los preparados depot: 1) Hay efectos secundarios dependientes de dosis (náuseas y vómitos) que requieren ajustes precisos de dosificación. 2) El riesgo de hiperplasia de endometrio obliga a tratamientos cíclicos en combinación con progestágenos (ver más adelante). En el Cuadro I reflejamos las vías de administración disponibles.

cuadro i. estrógenos clasificados por la vía de administración

ORALES Estradiol (Valerato) Estriol (Succinato) Clorotrianiseno Etinilestradiol Tibolona	Los preparados orales no retardados se consideran la mejor forma de administración para la mayoría de las aplicaciones de los estrógenos. La estrona (que se presenta en forma de estrógenos conjugados procedentes de orina de caballo) y los ésteres del estradiol y del estriol son los preferidos. El clorotrianiseno se acumula en el tejido adiposo y se va liberando lentamente. No tiene la comodidad de los preparados depot (hay que administrarlo diariamente) pero sí su principal inconveniente: la acción persiste un tiempo tras la suspensión del tratamiento, lo que dificulta el ajuste de dosis. El etinilestradiol no está disponible para terapia estrogénica. Se comercializa únicamente como componente de anticonceptivos hormonales (ver grupo G03A1A). La tibolona no es propiamente un estrógeno, pero su terapéutica es la misma. Es una sustancia con propiedades estrogénicas, progestogénicas y androgénicas débiles cuyo interés principal es que permite el tratamiento de la sintomatología vasomotora y atrófica de la postmenopausia sin añadir un progestágeno. No hay hemorragias periódicas y los efectos sobre el endometrio son mínimos. Pero la evidencia de que en uso continuado tenga los efectos en prevención de osteoporosis y enfermedad cardiovascular que tienen los estrógenos puros es todavía insuficiente.
TRANSDERMICOS Estradiol	La vía transdérmica (en forma de parches que liberan una cantidad fija de estrógeno a las 24 horas) representa la mejor alternativa a la terapia oral. Sus ventajas son: 1) Emular la secreción normal de estrógenos evitando el extenso metabolismo hepático de los preparados por vía oral. 2) Por el motivo anterior no producen los efectos secundarios hepatobiliares que se ven algunas veces con los tratamientos orales. 3) La administración es cómoda (un parche cada 3–4 días) y en caso de efecto excesivo puede revertirse rápidamente retirando el parche. Los inconvenientes son: 1) Necesitan de aplicación cíclica junto con progestágenos por vía oral, con lo que se pierde parte de la comodidad. 2) No modifican el lipidograma y con ello se pierde una ventaja del tratamiento oral: la prevención de patología cardíaca isquémica.
INYECTABLES Estradiol (valerato) Poliestradiol (fosfato)	Son inyectables de depósito. El poliestradiol es un polímero de estradiol con uniones fosfato, que va liberando lentamente estradiol. Se suelen administrar una o dos veces al mes. Son poco apropiados para terapia hormonal sustitutiva y se emplean básicamente en tratamientos anticancerosos.
USO VAGINAL Promestrieno Estriol	La vía vaginal es útil en casos de vaginitis atrófica, pero no debe olvidarse que los estrógenos tienen gran absorción en la vagina. En tratamientos de más de 2–3 semanas de duración hay que tomar las mismas precauciones que con la terapia oral,

Aplicaciones de los estrógenos

Las aplicaciones **reconocidas** de la estrogenoterapia son:

- **Amenorrea:** Requiere un diagnóstico preciso para determinar que el cuadro responde a estrógenos.
- **Terapia sustitutiva de estrógenos:** El propósito de la terapia sustitutiva es paliar la sintomatología de la postmenopausia (síntomas vasomotores y atrofia vaginal; los problemas psicológicos no responden a los estrógenos). Si el cuadro predominante es atrofia vaginal o vaginitis puede responder bien a tratamientos cortos con un preparado tópico vaginal, que se repiten si es necesario. Si hay sintomatología vasomotora es preciso usar la vía oral o transdérmica (ver más adelante las consideraciones sobre terapia de larga duración).
- **Prevención y tratamiento de la osteoporosis:** El tratamiento de la osteoporosis, incluyendo la terapia estrogénica, se discute más adelante.

Los estrógenos se han utilizado (a veces extensamente) para las indicaciones que se citan a continuación, pero han sido reemplazados por otros tratamientos.

- **Tratamiento paliativo de procesos neoplásicos:** Los estrógenos se usan en manipulación hormonal, sobre todo en tratamientos de metástasis de cáncer de mama o carcinoma prostático, pero se han sustituido en buena parte por medicamentos más potentes, como el antiestrógeno tamoxifeno en cáncer de mama y por antiandrógenos (ciproterona, flutamida) o por agonistas de la LH–RH (buserelina, leuprolida, etc.) en procesos prostáticos. Estas alternativas de los estrógenos se encuentran en el grupo L01E.
- **Hemorragia uterina disfuncional:** Los estrógenos pueden tener aplicación en ciertos casos (con diagnóstico preciso), pero en general los progestágenos suelen ser más útiles en cuadros de esta naturaleza.
- **Acné:** Ver consideraciones sobre el tratamiento del acné en la introducción del grupo D10. Los estrógenos actúan por acción antiadrogénica y son más efectivos en mujeres. Se suelen utilizar anticonceptivos hormonales (grupo G03) en la misma dosis y forma que para la anticoncepción. Debe considerarse su empleo si han fracasado los tratamientos tópicos y los antibióticos, y antes de usar retinoides orales (donde la anticoncepción es obligada en cualquier caso por el potencial teratogénico).
- **Dismenorrea:** Como en el caso anterior, un régimen de anticonceptivos hormonales puede resolver casos de dismenorrea, pero se considera que el cuadro está relacionado con producción de prostaglandinas en el útero, y se prefiere el uso de inhibidores de síntesis de prostaglandinas como se describe en el apartado tratamiento de cuadros dolorosos específicos.
- **Supresión de la lactancia:** Los estrógenos no se recomiendan ya para esta indicación. Se usan inhibidores de prolactina (**bromocriptina** y otros antidopaminérgicos del grupo N04A2B).
- **Aborto habitual y amenaza de aborto:** Debido a la falta de evidencia de eficacia y a los riesgos derivados de la exposición a estrógenos durante el período fetal, no se emplean ya para esta indicación, ni en general están indicados los tratamientos estrogénicos durante el embarazo.

tratamientos estrogenicos de larga duracion

El tratamiento de restauración estrogénica está usándose con frecuencia creciente no sólo para el tratamiento a corto o medio plazo (2–5 años) de los síntomas menopausicos, sino como tratamiento profiláctico a largo plazo frente a las enfermedades coronarias, osteoporosis y algunas otras indicaciones. Cabe plantearse la cuestión de hasta qué punto podría ser recomendable el empleo tratamientos de larga duración de restauración estrogénica en cualquier mujer posmenopausica sana y asintomática.

Varios ensayos clínicos han mostrado que las mujeres que utilizan estrógenos exógenos durante la posmenopausia tienen un menor riesgo de enfermedades coronarias, cuantificándose en torno a un 44% la reducción del riesgo. Sin embargo, esta reducción del riesgo cardiovascular entre las usuarias de hormonas debe ser convenientemente matizado, debido a que una parte de esa reducción observada podría ser debida a errores metodológicos en los estudios.

Muchos de estos estudios han sido realizados en Estados Unidos y en este país, las mujeres posmenopausicas usuarias de estrógenos muestran una tendencia estadística en la línea de presentar un mayor nivel de salud, estar más delgadas, estar mejor mentalizadas hacia su propia salud y disponer de una situación socioeconómica mejor que aquellas que no los utilizan. Además, las mujeres de países como España, Italia o Japón tienen índices de morbilidad y mortalidad coronaria sustancialmente inferiores a las mujeres estadounidenses, lo que trastoca completamente el análisis riesgo-beneficio.

Con todo, los estrógenos producen efectos biológicos que permiten explicar de una forma plausible sus efectos cardioprotectores, ya que incrementan los niveles de HDL, reduciendo los LDL y los de fibrinógeno. Sin embargo, el efecto cardioprotector de los estrógenos parece disminuir tras la suspensión del mismo. De ahí que se requiera un uso continuado. Algo parecido ocurre con la prevención de las fracturas osteoporóticas. El problema reside en que el uso de estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de endometrio y de mama (este último, en un 30%). Aunque el riesgo de cáncer de endometrio puede ser sustancialmente reducido (pero no anulado) añadiendo un progestágeno, esta medida no sólo no reduce, sino que incrementa el riesgo de cáncer de mama. En definitiva, la instauración de una terapia de restauración hormonal crónica en mujeres asintomáticas sanas, con fines preventivos cardiovasculares u osteoporóticos, todavía resulta problemático. Posiblemente, los mayores beneficios de este tipo de tratamientos los obtengan las mujeres consideradas como de alto riesgo para estas condiciones. Esto sucede preferentemente en las mujeres de edad más avanzada. Por el contrario, el balance beneficio-riesgo de un tratamiento crónico de restauración estrógena en mujeres perimenopausicas está muy lejos de resultar claro.

Los tratamientos combinados de estrógenos y progestágenos más usuales se incluyen en el Cuadro II. Esta combinación provoca el retorno de la menstruación, lo cual suele ser mal aceptado por las pacientes, sobre todo las de edad avanzada. En este aspecto el régimen continuo tiene alguna ventaja sobre los cíclicos, porque las hemorragias disminuyen marcadamente a los 6-12 meses de tratamiento.

Por otra parte no está claramente establecido que la combinación estrógeno/progestágeno conserve las propiedades beneficiosas demostradas para los estrógenos solos. La opinión general es que tiene la misma acción protectora en osteoporosis, pero existen dudas en lo que se refiere a la protección frente a enfermedad cardíaca isquémica.

La terapia sustitutiva postmenopáusica parece claramente beneficiosa tras histerectomía, ya que las pacientes pueden recibir estrógenos solos sin grandes problemas. En mujeres con útero intacto la cuestión no está tan clara. Un grupo donde la terapia estrógeno/progestágeno está indicada son las mujeres con menopausia natural o quirúrgica antes de los 45 años (manteniéndola al menos hasta los 50 años y preferiblemente 10 años más). En el resto es preferible de momento identificar posibles candidatas *en base al riesgo de osteoporosis*.

cuadro ii. tratamientos sustitutivos combinados de estrogenos

Continuo: Todos los días del mes: Estradiol (1 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg).
Cíclicos:
1.- Días 1 a 25: Estradiol (1 mg) Días 13 a 25: Medroxiprogesterona (5-10 mg).

2.- Todos los días del mes: Estradiol (1 mg) Días 1 a 14: Medroxiprogesterona (5-10 mg)
--

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides son un grupo de sustancias con propiedades hormonales que derivan de la **hidrocortisona** (cortisol). Como tales, desarrollan una serie de efectos fisiológicos, pero también son capaces de producir efectos con farmacológicos:

EFFECTOS FISIOLÓGICOS U HORMONALES

Se desarrollan, en general, a lo largo de tratamientos prolongados

- Efectos metabólicos:
- **Glúcidos**: Producen hiperglucemia e hiperinsulinemia, como consecuencia de un aumento de la resistencia tisular a la insulina y a una sobreproducción de glucosa.
- **Lípidos**: Incrementan las tasas de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) y de triglicéridos, como consecuencia de un aumento de la síntesis hepática y a una reducción de su eliminación.
- **Proteínas**: Los corticosteroides desarrollan un efecto catabólico indiscriminado, que afecta a la piel, los tendones, los músculos y los huesos.
- **Minerales**: Afectan al metabolismo óseo, al inhibir la absorción intestinal de calcio, reducir la reabsorción tubular renal de este elemento y suprimir la función osteoblástica, especialmente sobre hueso trabecular.
- Efectos orgánicos:
- **Masa corporal**: La combinación del conjunto de los anteriores efectos metabólicos es capaz de provocar una alteración de la proporción entre tejido muscular estriado y tejido adiposo, a favor de este último, que tiende a acumularse sobre las vísceras y especialmente en abdomen.
- **Riñón**: Los corticosteroides suprimen la actividad de la hormona antidiurética, aumentando la filtración glomerular y otros efectos directos sobre los túbulos renales, todo lo cual conduce a un incremento de la eliminación de agua con la orina. Los corticosteroides con acción **mineralcorticoide** marcada provocan retención de sodio, pero facilitan la eliminación de potasio.
- **Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal**: Provocan un efecto supresor a nivel central sobre la gonadotropina y las gonadotropinas (FSH y LH), que es capaz de inducir anovulación e irregularidades menstruales en las mujeres, y oligospermia en los hombres. También puede afectar a la secreción de somatotropina (GH), lo que pueden conducir a retrasos en el crecimiento en niños. La administración exógena de corticosteroides tiende a suprimir, a través de un mecanismo de retroalimentación (*biofeedback*), la liberación de corticotropina (ACTH) y, con ello, la producción endógena (adrenal) de corticosteroides.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Son una consecuencia de la administración de dosis generalmente superiores a las necesarias para mantener las actividades fisiológicas del organismo. Se suelen manifestar de forma aguda, aunque en muchos casos se emplean a lo largo de tratamientos crónicos. Los efectos farmacológicos más característicos son:

- Antiinflamatorio: Se trata de un efecto multifactorial e implica tanto a los pequeños vasos (en especial a su permeabilidad) como a los elementos celulares que intervienen en el proceso antiinflamatorio. Su acción es más potente que la de los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE).
- Inmunosupresor: Este efecto deriva de la capacidad de los corticosteroides para reducir la migración de los neutrófilos desde la sangre hacia los tejidos, en parte debido a la reducción de la permeabilidad vascular, así como de la reducción del número y de la activación de linfocitos T, y la alteración de la producción de citocinas e interleucinas.

USOS CLÍNICOS DE LOS CORTICOSTEROIDES

Los derivados con acción mayoritaria o exclusivamente **glucocorticoide** son empleados para una amplia variedad de indicaciones terapéuticas. Su perfil hormonal permite que sean empleados en **terapias de restauración** (enfermedad de Addison), aunque la mayor parte de sus posibles usos clínicos están determinados por sus potentes efectos farmacológicos inmunosupresores y antiinflamatorios:

- Procesos autoinmunes: Artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, etc.
- Inmunosupresión inducida artificialmente en terapias antirrechazo.
- Cuadros alérgicos agudos graves (cuadros anafilácticos).
- Enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), oculares (neuritis óptica), etc.
- Asma grave refractaria.
- Linfomas.
- Discrasias sanguíneas.
- Amenaza de parto prematuro (los corticosteroides previenen eficazmente el síndrome de distrés respiratorio y reducen la mortalidad neonatal, cuando se administran antes del parto prematuro).
- Fibrosis quística (reducen la progresión del deterioro de la función pulmonar, aunque el cociente beneficio/riesgo no es claramente positivo).
- Sarcoidosis pulmonar
- Traumatismos de la columna vertebral (la administración de metilprednisolona hasta 8 horas después del traumatismo reduce significativamente el grado de parálisis permanente que pudiera padecer el paciente).
- Síndrome nefrótico, etc.

Los derivados con acción **mineralcorticoide** son raramente utilizados con fines farmacológicos, estando confinados a terapias de restauración hormonal y a cuadros graves de hipotensión postural.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Son tres los parámetros que permiten diferenciar entre sí los numerosos corticoides comercializados: *potencia, duración de acción y actividad mineralcorticoide*.

A) La **potencia** no es un factor que deba tener demasiada influencia en la elección de un corticosteroide. La dosis se ajustan para compensar las diferencias de actividad. Por ejemplo, puede comprobarse en la tabla I que la actividad glucocorticoide de la betametasona (se corresponde con la potencia antiinflamatoria) es treinta veces superior a la de la hidrocortisona, pero la dosis diaria es treinta veces menor. A las dosis terapéuticas usuales todos los corticoides tienen el mismo efecto y deben considerarse equivalentes.

B) La **duración de acción** tiene más importancia.

- Deben seleccionarse productos de acción corta o intermedia:
- En tratamiento de *urgencia* o en *casos agudos*. Los casos agudos responden mejor a varias dosis divididas durante el día que a un corticosteroide de larga duración.
- En tratamientos de *sustitución o restauración* de insuficiencias endocrinas. Es preferible usar derivados y pautas de dosificación que emulen en lo posible los efectos de la secreción natural.
- En *terapias en días alternos*, usados para evitar la atrofia hipotalámico-hipofisaria-adrenal que se produce en tratamientos continuados. La clave de esta terapia está en elegir un corticoide que mantenga el efecto terapéutico durante prácticamente dos días, pero que no inhiba el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal durante más de día y medio. Se suelen usar prednisona, prednisolona o metilprednisolona.
- Son recomendables los productos de acción larga: En tratamientos crónicos de cuadros que no responden adecuadamente a terapias de días alternos. Tal es el caso de la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa, donde en muchas ocasiones es imposible controlar la sintomatología con tratamientos intermitentes y precisan de administración diaria. En cuadros donde el efecto determinante del uso sea el efecto

inmunosupresor, se requieren derivados de acción potente y prolongada. Es preferible la vía oral en lugar de la inyección IM, ya que la primera permite una mejor regulación de la respuesta terapéutica y del cociente beneficio/riesgo, y además produce una menor supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

C) La **acción mineralcorticoide** debe tenerse también muy en cuenta. Por lo general, cuando se utilizan por el efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, es preferible que el compuesto elegido tenga la menor actividad mineralcorticoide posible, aunque los preparados con acción mineralcorticoide media (hidrocortisona y cortisona) son perfectamente válidos en tratamientos de corta duración en pacientes que no tengan características especiales de riesgo, como hipertensión, edema, insuficiencia cardiaca congestiva, etc.

Los derivados de acción mineralcorticoide alta (fludrocortisona) no se deben emplear como antiinflamatorios. Se utilizan sobre todo en terapias de sustitución de insuficiencias endocrinas, donde es necesario suplir a la aldosterona además de a la cortisona. Por ejemplo, en insuficiencia adrenocortical primaria se suele usar una combinación de hidrocortisona y fludrocortisona.

TABLA I. PRINCIPALES CORTICOIDES SISTÉMICOS

PRINCIPIO ACTIVO	ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE*	SEMIVIDA BIOLÓGICA (h)	DOSIS DIARIA USUAL (mg)	DURACIÓN DE ACCIÓN	ACTIVIDAD MINERAL-CORTICOIDE
Betametasona	25-30	36-54	0,6-7,2	Larga	Nula
Cortisona	0,8	8-12	20-300	Corta	Media
Deflazacort	5-10	36-48	6-90	Larga	Nula
Dexametasona	25	36-54	0,75-9	Larga	Nula
Fludrocortisona	10	18-36	0,05-0,2	Intermedia	Alta
Hidrocortisona	1	8-12	20-240	Corta	Media
Metilprednisolona	5	18-36	4-48	Intermedia	Nula
Parametasona	10	36-54	2-24	Larga	Nula
Prednisolona	4	18-36	5-60	Intermedia	Baja
Prednisona	4	18-36	5-60	Intermedia	Baja
Triamcinolona	5	18-36	4-60	Intermedia	Nula

*Actividad glucocorticoide comparada con hidrocortisona.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOSTEROIDES

Los efectos adversos de los corticosteroides son bastante frecuentes, pero dependen poco del preparado elegido y de la dosis. El principal factor es la duración del tratamiento. Durante algunos días (hasta tres semanas, en algunos casos), pueden administrarse dosis muy altas con efectos secundarios mínimos, pero a medida que transcurre el tiempo comienzan a hacerse notar los efectos típicos de la terapia corticoide.

La mayor parte de los efectos adversos de los corticosteroides son reversibles, salvo el posible retraso del crecimiento en niños y la osteoporosis. En este sentido, *deflazacort* parece presentar algo menos de riesgo en terapias crónicas que otros derivados más antiguos, como prednisona o prednisolona.

Un tratamiento crónico con corticoides es una terapia de último recurso. De hecho, las enfermedades no sistémicas no deben ser tratadas con corticosteroides sistémicos, al menos hasta haber comprobado la ineficacia de la administración tópica.

En cualquier caso, los tratamientos de varios meses de duración no deben nunca suspenderse bruscamente. La retirada debe ser gradual para permitir a la corteza suprarrenal recuperar su función normal.

ANABOLIZANTES

. Anabolizantes hormonales

Son variaciones moleculares de los andrógenos donde se han intentado (con éxito parcial) disociar la acción anabolizante del efecto de hormona sexual.

En el empleo clínico de los fármacos que vamos a relacionar a continuación debe tenerse muy presente que todos tienen acción androgénica significativa, aunque sea dos o tres veces inferior a la de los compuestos clasificados propiamente como andrógenos (ver GRUPO G03B).

ANABOLIZANTES

INYECTABLES	ORALES
Metenolona	Estanazolol*
Nandrolona	

*El estanozolol también tiene presentaciones inyectables.

A efectos prácticos todos los medicamentos citados son equiparables. Existen diferencias en la relación anabolizante/andrógeno (la más favorable es la del estanozolol) pero son datos que proceden de la farmacología animal y su relevancia clínica es desconocida.

La distinción más importante es la que los divide en **inyectables y orales**. Los preparados orales son más cómodos de administrar, pero tienen un ligero riesgo de hepatotoxicidad (ver cuadro de advertencia).

Es importante recordar que el efecto anabolizante *precisa de un aporte dietético suficiente en proteínas y calorías*. La utilidad principal se encuentra en las alteraciones del metabolismo proteico (con pérdida de masa muscular) que aparecen asociadas a tratamientos con anticancerosos o con dosis altas de corticoides, o bien a infecciones graves, quemaduras, enfermedades crónicas, etc.

Aunque no hay demasiada evidencia de que aceleren la recuperación, los anabolizantes hormonales pueden disminuir o revertir el balance nitrogenado negativo, producen sensación de bienestar y a veces aumento del apetito. Por tanto son medicamentos a tener en consideración, sobre todo en estados terminales donde los posibles efectos secundarios no tienen relevancia.

La utilización en cuadros de desnutrición o anorexia no asociados a procesos patológicos graves tiene en general poca justificación. Deben ser reservados a casos muy seleccionados donde existan expectativas razonables de beneficio para el paciente.

ANABOLIZANTES EN LA INFANCIA

Debido al riesgo de retraso en el crecimiento y virilización, no es recomendable el uso indiscriminado de anabolizantes en niños. Se han utilizado, con muchas precauciones, en casos de retraso constitucional del crecimiento infantil.

En realidad es más un efecto androgénico que anabolizante, porque el efecto del tratamiento es disparar la aceleración brusca del crecimiento que se ve normalmente en la pubertad.

En esta aplicación, los andrógenos son armas de dos filos, porque también provocan el cierre de las epífisis de los huesos largos, que en circunstancias normales se produce al terminar la pubertad.

Ambos efectos son en buena medida independientes, de tal forma que puede existir respuesta pobre en el crecimiento y evolución rápida de la edad ósea. En ese caso el resultado del tratamiento no sería otro que el de consolidar la baja estatura.

La clave del éxito reside en ajustar cuidadosamente la dosis de tal forma que el incremento en la edad ósea no exceda al de la edad cronológica. Los controles suelen ser radiográficos.

El diagnóstico debe ser muy preciso, excluyendo otras causas de retraso del crecimiento, como deficiencias de secreción de somatotropina, disfunción tiroidea, etc. En general, no está justificado tratar a menores de doce años.

Las niñas deben ser objeto de especial consideración por el riesgo adicional de virilización. Hay que tener también en cuenta que, puesto que los retrasos en la pubertad suelen ser transitorios, muchos niños de estatura inferior a la normal a los catorce años van a experimentar a los dieciocho la aceleración del crecimiento, y alcanzarán estatura adulta normal a los veinte años.

Es una medida prudente remitir los casos de retraso de crecimiento a equipos médicos experimentados en su diagnóstico y tratamiento.

RECUERDE

Los anabolizantes alquil-sustituídos en 17 (en estos momentos el estanozolol) pueden producir alteraciones de los parámetros del funcionalismo hepático, y en raras ocasiones ictericia colestática reversible.

Debe evitarse su empleo en casos de insuficiencia hepática.

A14B1A. Anabolizantes no hormonales

El grupo de medicamentos anabolizantes no hormonales tienen todos como componentes la **cobamamida**, que es la forma fisiológicamente activa de la vitamina B12. Participa como transportador del grupo metilo en numerosos procesos metabólicos, incluyendo la biosíntesis de proteínas y de nucleótidos.

En ensayos farmacológicos ha demostrado que influye en el balance nitrogenado en el sentido de favorecer el proceso de síntesis de proteínas, pero no parece que exista evidencia convincente de que tal acción experimental tenga aplicación útil en la práctica clínica.

androgenos

Los andrógenos tienen dos acciones distintas: por un lado promueven la diferenciación, desarrollo y mantenimiento de los órganos y caracteres sexuales masculinos, intervienen en la regulación de la espermatogénesis y en el comportamiento sexual del varón. Por otro lado tienen acción anabolizante. Las dos acciones no son totalmente dissociables: no existe el andrógeno puro ni el anabolizante puro.

Este grupo recoge exclusivamente los medicamentos cuya acción androgénica predomina sobre la anabolizante. Los que tienen acción anabolizante más marcada que la androgénica se encuentran clasificados y descritos en el grupo A14A anabolizantes hormonales.

medicamentos del grupo

La hormona natural, la **testosterona**, se metaboliza rápidamente en el hígado y por ello no puede usarse por vía oral. Se emplea por vía inyectable, en forma de **ésteres** (propionato, enantato, etc.) que se aplican por vía IM como inyección oleosa de depósito que libera lentamente testosterona. Esto permite un régimen de mantenimiento relativamente cómodo, con inyecciones cada 2–4 semanas. La cesión no es homogénea y los niveles plasmáticos de testosterona pueden fluctuar durante el período, pero es un inconveniente menor y las inyecciones de depósito son el tratamiento de elección.

Para administrar por vía oral se requiere modificar la molécula y dar varias tomas diarias. El único andrógeno oral clasificado en este grupo es la **mesterolona**. Una modificación más eficaz consiste en usar **17-alquil derivados** de testosterona, pero tienen riesgo de efectos adversos hepáticos y además tienen una potencia androgénica inferior a la testosterona. Los disponibles en España están clasificados como anabolizantes en el grupo A14A.

Una última alternativa es la *vía trasdérmica*. Hay parches de andrógenos en otros países, pero no están disponibles en España. Existe en cambio una pomada de **androstenolona**, de la que se aplica 5 a 10 g una vez al día. No está bien documentada a nivel internacional y evidentemente es menos cómoda que los parches trasdérmicos.

aplicaciones de los androgenos

Los andrógenos se emplean fundamentalmente como terapia de sustitución en caso de insuficiencia endocrina en el varón. Su uso en mujeres ha disminuido mucho, porque la acción inhibidora de FSH y LH se consigue ahora con análogos del factor de liberación (LH–RH) que son más potentes y no tienen problemas de virilización.

Sustitución hormonal androgénica en adultos

El objetivo de la terapia es tanto hormonal como anabolizante. Se persigue mantener los caracteres sexuales secundarios y la libido, y por otra parte conservar la energía y la masa muscular.

No hay que contar en principio con restauración de la fertilidad. De hecho, puesto que el estímulo de la espermatogénesis parte de la hormona LH y ésta es regulada por la testosterona, la espermatogénesis desaparece durante la administración terapéutica de andrógenos. En casos de hipogonadismo secundario (niveles séricos bajos de FSH y LH) la fertilidad se puede reestablecer muchas veces usando gonadotropinas, pero esto no es posible en cuadros de hipogonadismo primario (niveles bajos de testosterona con niveles altos de gonadotropinas).

Retrasos de la pubertad

Los cuadros de hipogonadismo primario son por lo general diagnosticables. El tratamiento debe empezar a los 13–14 años con dosis pequeñas de testosterona (50–100 mg cada 2–4 semanas) que se aumenta progresivamente en 4–5 años hasta alcanzar la dosis de adulto.

El hipogonadismo secundario, en cambio, es muchas veces imposible de diferenciar del retraso constitucional de la pubertad. En estos casos se suele administrar la dosis de 50–100 mg cada 2–4 semanas durante seis meses. Si a los 3–6 meses de suspender el tratamiento no ha comenzado espontáneamente la pubertad, el ciclo puede repetirse.

Otras indicaciones

La oligo–asteno–teratospermia (baja concentración, motilidad reducida y aumento de formas anómalas de los espermatozoides) es una causa común de infertilidad masculina. Los andrógenos han sido propuestos

como tratamiento, debido a que la presencia de un elevado nivel intratesticular de testosterona es esencial para la espermatogénesis, así como por el hecho de que el epidídimo y las vesículas seminales, que afectan a la constitución seminal y a la motilidad espermática, dependen de los andrógenos.

Sin embargo, la testosterona parece desarrollar un efecto de *feedback* negativo sobre el eje hipofisario-gonadal, suprimiendo la secreción de FSH y de LH, lo que puede afectar negativamente a la espermatogénesis. De hecho, los datos clínicos disponibles no han encontrado un incremento significativo de la fertilidad con el uso de andrógenos en estas condiciones.

Los andrógenos se han ensayado en numerosas disfunciones hematológicas, y son beneficiosos especialmente en anemia aplásica y anemia de Fanconi, aunque los índices de respuesta son muy variables. Está en investigación la aplicación en anticonceptivos masculinos.

anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales constituyen el método más universalmente empleado para el control de la fertilidad. Esto es debido principalmente a que es el método más eficaz en términos de índices de embarazos no deseados, así como por la simplicidad de su uso, la no afectación de la relación sexual y algunos otros beneficios de carácter sanitario y económico. Obviamente, su uso también puede plantear problemas.

Existe un amplio abanico de preparaciones anticonceptivas hormonales:

Progestágenos orales en dosis bajas (Ver grupo G03D). Su mecanismo anticonceptivo es complejo, afectando al moco cervical y la función endometrial, entre otros. Presentan índices de embarazos ligeramente superiores a los anticonceptivos mixtos (estrógeno/progestágeno) y exigen un control posológico estricto. Su principal efecto adverso es la aparición de irregularidades menstruales. Se emplea en mujeres en las que estén contraindicados los estrógenos.

Progestágenos inyectables de depósito (Ver grupo G03D). Actúa esencialmente inhibiendo la ovulación. Se administran en inyección IM cada 2-3 meses. Producen irregularidades menstruales e incluso amenorrea, pero por otro lado presentan una elevada eficacia y son relativamente seguros. Es un método especialmente recomendable para mujeres con tendencias anémicas, así como en aquellas que estén sometidas a regímenes antiepilépticos.

Progestágenos en implantes subcutáneos. Algunos preparados de **levonorgestrel** mantienen un efecto anticonceptivo de hasta cinco años. Presentan el riesgo de infección en el lugar del implante, lo cual puede ser especialmente problemático en mujeres diabéticas. Además, se trata de un método relativamente costoso.

Progestágenos en implantes vaginales. Son anillos de silicona impregnados con progestágenos (a veces con una combinación de estrógeno y progestágeno), que liberan lentamente su contenido, asegurando una acción local sin efectos sistémicos marcados. Su efecto se mantiene durante 3-6 meses.

Progestágenos en dispositivos intrauterinos (DIU). Resultan particularmente efectivos en mujeres multíparas. Son relativamente costosos e incrementan el riesgo de embarazos ectópicos y de enfermedad inflamatoria de la pelvis, pero son muy eficaces como anticonceptivos.

Combinaciones orales de estrógeno y progestágeno. Son los más utilizados, a mucha distancia de los anteriormente citados. Están formados por la combinación de dosis fijas o variables de estrógeno (casi siempre etinilestradiol) y progestágeno (Tabla I). Las combinaciones fijas se administran durante tres semanas (21 días), aunque algunos envases incluyen comprimidos (inertes) para los otros 7 días del ciclo menstrual. Con el uso de los llamados anticonceptivos "bifásicos" y aun más con los "trifásicos", las dosis totales por ciclo son menores. Actúan inhibiendo la secreción de FSH y LH, por consiguiente, inhiben la ovulación.

Además, también tienen efectos sobre la función endometrial, el moco cervical, etc.

Métodos poscoitales. Consisten en la administración de dosis relativamente elevadas de estrógeno/progestágeno. Se utilizan en caso de rotura de métodos físicos (condón, etc) o violación, hasta tres días después del acto sexual, siendo precisa una segunda dosis 12 horas después. Tiene un índice relativamente alto de fracasos (1%).

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Entre los beneficios de los anticonceptivos hormonales combinados debe incluirse su elevada eficacia (la mayor entre los métodos de control temporal de la fertilidad) y su relativamente baja incidencia de efectos adversos. Además, tienden a reducir la cantidad de flujo menstrual, lo que resulta de especial interés en mujeres con tendencia a la anemia, y regularizan la frecuencia menstrual. Algunos autores sugieren que este tipo de preparados reduce la incidencia de quistes ováricos funcionales y ciertas enfermedades de origen autoinmune (artritis reumatoide), aunque esto último está por confirmar.

tabla i
anticonceptivos ORALES COMBINADOS

Etinilestradiol	0,05 mg (50 µg)	**
NEOGYNONA	Levonorgestrel	0,25 mg
OVOPLEX	Levonorgestrel	0,25 mg
NEOLYNDIOL	Linestrenol	2,5 mg
EUGYNON	Norgestrel	0,5 mg
Etinilestradiol	0,03 mg (30 µg)	
microgynon	Levonorgestrel	0,15 mg
ovoplex 30/150	Levonorgestrel	0,15 mg
microdiol	Desogestrel	0,15 mg
planum	Desogestrel	0,15 mg
gynovin	Gestodeno	0,075 mg
minulet	Gestoneno	0,075 mg
triagynon (trifásico)	Levonorgestrel Levonorgestrel* Levonorgestrel	0,05 mg 0,075 mg 0,125 mg
triciclor (Trifásico)	Levonorgestrel Levonorgestrel* Levonorgestrel	0,05 mg 0,075 mg 0,125 mg
try minulet (Trifásico)	Gestodeno Gestodeno* Gestodeno	0,050 mg 0,070 mg 0,100 mg
trigynovin (Trifásico)	Gestodeno Gestodeno* Gestodeno	0,050 mg 0,070 mg 0,100 mg

*Esta fase contiene 0,04 mg de **etinilestradiol**, en lugar de 0,03 mg como en el resto de las fases.

**La columna de la derecha indica el contenido de progestágeno.

En general, los efectos adversos potencialmente graves de los anticonceptivos hormonales son extremadamente infrecuentes, en especial con las preparaciones con menor dosis ("mini-píldoras"). Los efectos más leves suelen ser consecuencia de una mayor susceptibilidad a uno de los dos componentes

hormonales y, por consiguiente, pueden corregirse reduciéndolo o incrementando el otro componente.

- **Exceso estrogénico:** Menorragia/dismenorrea, náuseas y vómitos, retención de fluidos, tensión mamaria (puede deberse también a exceso de actividad progestagénica).
- **Exceso progestagénico:** Amenorrea, acné, seborrea, aumento de peso, depresión y/o irritabilidad, reducción de la libido.

Entre los problemas potencialmente más graves, cabe citar a:

Hipertensión. El origen del efecto hipertensivo parece estar en el componente estrogénico. En algunas mujeres se pueden alcanzar valores tensionales claramente identificables como hipertensión, aunque raramente se manifiesta de forma rápida.

Tromboembolismo venoso. También directamente relacionado con la dosis de estrógeno. Se trata de un fenómeno muy infrecuente, ya que se registra una media de 5 casos por 100.000 mujeres-año no usuarias de anticonceptivos. Esto quiere decir que un 0,005% de estas mujeres padecen procesos tromboembólicos venosos profundos. El uso de anticonceptivos con **noretisterona o levonorgestrel** (progestágenos de "segunda generación") incrementa en tres veces este riesgo (incidencia del 0,015%), e incluso **desogestrel o gestodeno** (progestágenos de "tercera generación") incrementan el riesgo doblemente que los anteriores (riesgo relativo de 6, con una incidencia del 0,03%). Asimismo, la existencia previa de trombosis venosa profunda (TVP), obesidad, insuficiencia venosa y cirugía mayor, incrementan este riesgo. Con todo, hay que tener en cuenta que el riesgo relativo de tromboembolismo venoso en una mujer embarazada es de 12 (incidencia del 0,06%).

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular agudo. Incrementan el riesgo pero en asociación con otros factores, como tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión, historial familiar, diabetes y edad superior a 35 años. Este tipo de riesgo aparece casi exclusivamente en mujeres que estén utilizando activamente anticonceptivos, no en aquellas que han dejado de usarlos.

Cáncer de mama. Existen dudas acerca del posible efecto de los anticonceptivos hormonales sobre el desarrollo de cáncer de mama, especialmente en mujeres que los utilizan durante largos períodos y que comenzaron a usarlos en edad temprana. No se ha establecido una relación causa-efecto definida. No parece que exista un exceso de riesgo en el resto de las mujeres.

Cáncer de cérvix. Se ha observado un ligero incremento del riesgo, tanto de las formas superficiales ("in situ") como invasivas. Se ignora si este exceso de riesgo puede estar relacionado con los efectos hormonales o determinados hábitos sexuales. Este es uno de los motivos por los que se recomienda un examen ginecológico periódico (citología incluida) entre las mujeres usuarias continuas de anticonceptivos hormonales.

Trastornos hepáticos. Aunque sí se ha apreciado un sustancial incremento del riesgo de adenocarcinomas hepáticos, no se ha podido establecer una relación causal con los carcinomas hepatocelulares. En cualquier caso, el riesgo es, en términos absolutos, excepcionalmente bajo. Al margen de los potenciales efectos cancerígenos, el componente estrogénico de los anticonceptivos puede dar lugar a otras alteraciones hepáticas, manifestadas esencialmente como elevaciones de los valores séricos de transaminasas. No parece que sea preciso adoptar medidas preventivas especiales en este sentido, salvo en pacientes con ictericia o colestasis.

Interacciones farmacológicas. Existe un buen número de medicamentos capaces de interaccionar con los anticonceptivos hormonales en el sentido de reducir el efecto de estos últimos, pudiendo conducir a embarazos no deseados. Entre estos medicamentos pueden citarse a los antibióticos de medio o amplio espectro administrados por vía oral (ampicilinas, macrólidos, tetraciclinas, etc), antiepilépticos, antifúngicos (ketoconazol y otros azólicos, griseofulvina), antipsoriásicos (acitretina), antituberculosos (rifampicina y rifabutina), antirretrovirales (ritonavir) e incluso altas dosis de ácido ascórbico (vitamina C).

VITAMINAS

Son micronutrientes que no pueden ser sintetizados en el organismo (o, al menos, no pueden serlo directamente). Como tales, resultan esenciales para el mantenimiento de las funciones metabólicas normales, aunque en cantidades muy pequeñas. Por ello, es preciso su aporte, generalmente a través de los alimentos en una dieta suficientemente variada.

Normalmente, una alimentación suficientemente variada cubre perfectamente las necesidades orgánicas de vitaminas. Con carácter meramente orientativo se señalan en la tabla 1 tales necesidades, según la edad, el sexo y condiciones fisiológicas especiales (embarazo y lactancia).

La clasificación tradicional de las vitaminas las divide en:

- **Hidrosolubles** (solubles en agua): Grupo de vitaminas B; C y H. Se eliminan rápidamente con la orina, motivo por el cual presentan un riesgo toxicológico prácticamente nulo con dosis convencionales.
- **Liposolubles** (solubles en las grasas): A (retinol y derivados), D (calciferoles), E (tocoferoles) y K (menadionas). Tienden a acumularse en los tejidos grasos del organismo. Por este motivo, tienen un mayor riesgo en caso de sobredosificación, ya que son eliminadas muchos más lentamente que las vitaminas hidrosolubles.

La terminología basada en la utilización de letras aisladas y subíndices hace tiempo que ha quedado obsoleta, debido a la falta de rigor de tales términos. Sin embargo, dado que muchas personas todavía hacen uso hoy día de ellos, y por ello haremos referencia a ellos, aunque de forma siempre secundaria.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Tiamina (Vitamina B1).– Participa en varios pasos del metabolismo de los glúcidos, con especial relevancia en la actividad neuronal y del miocardio. Su deficiencia provoca el "beriberi", una neuropatía con manifestaciones ocasionales de insuficiencia cardíaca. Las formas graves son muy raras en los países desarrollados, salvo en los pacientes alcohólicos. Asimismo, algunas personas pueden experimentar formas leves de hipovitaminosis B1 (cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular), como consecuencia de dietas inadecuadas o incompletas, o en aquellas personas sometidas a un fuerte estrés físico o mental.

Se utiliza con fines terapéuticos en pacientes con coma de origen desconocido. Además, si se omite la administración de tiamina en pacientes alcohólicos desnutridos, la administración IV de glucosa podría precipitar la aparición del síndrome de Wernicke.

Aunque es muy poco tóxica, se han descrito reacciones anafilácticas debidas a la sensibilización de la tiamina. Dosis muy elevadas pueden afectar al sistema cardiovascular, produciendo síntomas de insuficiencia circulatoria periférica. Existen varios derivados y precursores de tiamina: benfotiamina, monofosfotiamina, octotiamina, prosultiamina y sulbutiamina.

Riboflavina (Vitamina B2).– Participa en reacciones de óxido-reducción de implicadas en el metabolismo energético y de las proteínas, siendo esencial para el mantenimiento de la integridad de las mucosas. La hipovitaminosis B2 puede producir lesiones en la boca, en la piel y en los órganos genitales. Se produce por un consumo insuficiente de leche, aunque también puede haber deficiencias de riboflavina en pacientes con diarrea crónica, enfermedades del hígado, alcohólicos y dietas desequilibradas sin vitaminas.

TABLA 1. NECESIDADES VITAMÍNICAS DIARIAS

		Tiamina B1 (mg)	Riboflavina B2 (mg)	Nicotinamida B3 (mg)	Ácido Pantoténico B5 (mg)	Piridoxina B6 (mg)	Cobalamina B12 (µg)	Ácido Fólico B9 (µg)	Biotina B8 (µg)	Ácido Ascórbico C (mg)	Retinol A (µg/UI)	Calciferol D (µg/UI)*	Tocoferol E (mg)**	Menadiona K (µg)
Grupo	Edad (años)	VITAMINAS HIDROSOLUBLES												