

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 24 N° 5 / SEPTIEMBRE 2013

TEMA CENTRAL: ENDOCRINOLOGÍA

- PREVALENCIA e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos
- TRATAMIENTO médico de tumores hipofisarios
- ENFERMEDAD tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico
- INCIDENTALOMA tiroideo
- TRASTORNOS tiroideos en el embarazo
- TRASTORNOS de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento
- NEOPLASIAS endocrinas múltiples. Desde el laboratorio al paciente
- SINDROMES endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG)
- HIPERTENSION arterial mineralocorticoidea
- LITIASIS renal: estudio y manejo endocrinológico
- OSTEOPOROSIS secundaria. Tratamiento actualizado
- HIPOVITAMINOSIS D
- SÍNDROME de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo
- SÍNDROME de resistencia a la insulina. Estudio y manejo
- HIPOGLICEMIA endógena. Estudio y manejo
- TALLA BAJA: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas
- TRASTORNOS endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente
- ENFERMEDADES endocrinas en el adulto mayor

REVISIÓN COCHRANE

- ANTIDEPRESIVOS para el síndrome de ovario poliquístico
- EJERCICIOS para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas
- ESTATINAS Para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no intentan activamente concebir
- RITUXIMAB para la oftalmopatía asociada a la tiroides

VIÑETA HISTÓRICA

- TIROIDES y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... Desault, Kocher - Dr. Francisco Pizarro I.
- PORTADA: "Las Meninas" Diego Rodríguez de Silva y Velázquez



Clínica Las Condes

Vivir más

ISSN: 0716-8640





1923 - 2013

HACE 10 AÑOS LAS PERSONAS CON DIABETES COMENZARON A CELEBRAR UN FUTURO MEJOR

**“La introducción de insulina
glargina representará un hito importante
en las terapias con insulina”¹**

1. Bolli GB, Owens DR. Lancet 2000;356(9228):443-45


LANTUS[®]
insulina glargina

10
AÑOS
**MUCHAS HISTORIAS
UNA MARCA**

ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 24 n° 5 / Septiembre 2013

EDITOR GENERAL

Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR CIENTÍFICO / EJECUTIVO

EU. Magdalena Castro C.

EDITOR INVITADO

Dr. Claudio Liberman G.

COMITÉ EDITORIAL

CLÍNICA LAS CONDES

Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)

Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)

Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)

Dr. Carlos Manterola D. (Universidad de la Frontera, Temuco)

Dr. Luis Michea A. (Facultad de Medicina, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)

Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)

Dr. Juan C. Troncoso (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL

Gonzalo Grebe N.

COLABORACIÓN

Sonia Salas L.

VENTAS PUBLICIDAD

Vida Antezana U.

Fono: (56-2) 610 32 54

Lo Fontecilla 441

Fono: 610 32 55

Fax: (56-2) 610 32 59

E-mail: da@clc.cl

Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>

Santiago-Chile

PRODUCCIÓN

Sánchez y Barceló, Periodismo y Comunicaciones

Edición: Ana María Baraona C.

Diseño: Françoise Lopépe U. y Macarena Márquez A.

Fono: (56-2) 756 39 00

www.sanchezybarcelo.cl

IMPRESIÓN: Morgan.

PORTADA: "Las Meninas" Diego Rodríguez de Silva y Velásquez

DIRECCIÓN ACADÉMICA
Clínica Las Condes

TEMA CENTRAL: ENDOCRINOLOGÍA

EDITORIAL

...734/734

- PREVALENCIA e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos - Dr. Claudio Liberman G. ...735/741
- TRATAMIENTO médico de tumores hipofisarios - Dr. Pedro Becker C. ...742/747
- ENFERMEDAD tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico - Dr. Claudio Liberman G. ...748/753
- INCIDENTALOMA tiroideo - Dr. Daniel Mahana B. ...754/759
- TRASTORNOS tiroideos en el embarazo - Dra. M. Soledad Hidalgo V. ...761/767
- TRASTORNOS de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento - Dra. Verónica Araya Q. ...768/777
- NEOPLASIAS endocrinas múltiples. Desde el laboratorio al paciente - Dr. Nelson Wohllk G. ...778/783
- SINDROMES endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG) - Dra. María Carolina Letelier B. ...784/789
- HIPERTENSIÓN arterial mineralocorticoidea - Dr. Carlos E. Fardella B. ...790/796
- LITIASIS renal: estudio y manejo endocrinológico - Dr. Gilberto González V. ...798/803
- OSTEOPOROSIS secundaria. Tratamiento actualizado - Dra. Sofía Oviedo G. ...805/811
- HIPOVITAMINOSIS D - Dr. Patricio Trincado M. ...813/817
- SÍNDROME de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo - Dra. Teresa Sir P. y cols. ...818/826
- SÍNDROME de resistencia a la insulina. Estudio y manejo - Dr. Fernando Carrasco N. y cols. ...827/837
- HIPOGLICEMIA endógena. Estudio y manejo - Dr. Pedro Pineda B. ...839/844
- TALLA BAJA: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas - Dra. Verónica Mericq G. y cols. ...847/856
- TRASTORNOS endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente - Dra. Paulina M Merino O. ...857/865
- ENFERMEDADES endocrinas en el adulto mayor - Dr. Carlos García B. ...866/873

REVISIÓN COCHRANE

- ANTIDEPRESIVOS para el síndrome de ovario poliquístico ...874/875
- EJERCICIOS para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas ...876/877
- ESTATINAS para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no intentan activamente concebir ...878/879
- RITUXIMAB para la oftalmopatía asociada a la tiroides ...880/881

VIÑETA HISTÓRICA

- TIROIDES y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... Desault, Kocher - Dr. Francisco Pizarro I. ...882/885
- PORTADA: "Las Meninas" Diego Rodríguez de Silva y Velásquez ...886/887

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

...888/888

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico. Distribución Gratuita. Prohibida su venta.

"El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores".

EDITORIAL

DR. CLAUDIO LIBERMAN G.

Editor invitado

Las enfermedades endocrinas constituyen un importante y prevalente grupo de enfermedades que pueden afectar a todos los segmentos de la población. En los últimos años y como resultado de los cambios demográficos en nuestra sociedad, hemos visto surgir nuevos problemas como la patología tiroidea subclínica en el adulto mayor, el impacto de los trastornos tiroideos en el embarazo, el hallazgo de tumores incidentales en la glándula suprarrenal e hipófisis, la osteoporosis de causa secundaria y los trastornos hormonales de la pubertad entre otros. Además se ha producido un notorio incremento del número de consultas endocrinológicas. En muchos casos, pacientes con síntomas y signos endocrinos acuden a médicos de otras especialidades como ginecólogos, psiquiatras, cirujanos, pediatras y urólogos.

Los avances en el diagnóstico de estas enfermedades, las nuevas técnicas de medición hormonal, la necesidad de interpretar adecuadamente los estudios de imágenes y el desarrollo de fármacos más específicos, han cambiado la forma de enfrentar estas patologías.

Por estos motivos y en beneficio de los pacientes, se hace necesario para todos los médicos, tener un conocimiento actualizado y práctico de los problemas endocrinos más prevalentes. Si bien la información bibliográfica está al alcance de una gran mayoría, consideramos de mucha utilidad poder entregar información enriquecida con experiencia clínica.

Considerando lo anterior, el principal objetivo de este número de la Re-

vista Médica de Clínica Las Condes es disponer de una revisión actualizada de un grupo de temas endocrinológicos prevalentes, basado en un marco teórico y con un enfoque en el manejo clínico del paciente. Este número está dirigido principalmente a entregar herramientas de ayuda, para aquellos médicos no especialistas que se ven enfrentados a pacientes con estas patologías.

La selección de los temas ha tomado en consideración, entre otras, la alta prevalencia y su impacto en salud pública, el conocimiento básico para un médico no especialista y el interés por contenidos controversiales en la literatura médica. Para ello, junto al grupo de endocrinólogos de Clínica Las Condes, hemos seleccionado a los autores, todos elegidos por su reconocida experiencia en el área correspondiente. Además cada artículo fue revisado por uno o más especialistas, quienes aportaron su visión crítica. Agradecemos a todos ellos por su gran esfuerzo y dedicación.

En cada artículo se incluyeron también algunas directrices básicas sobre los aspectos terapéuticos. Estas no pretenden reemplazar las guías nacionales o internacionales, sino solo servir como un complemento a las conductas más utilizadas en endocrinología.

Esperamos que este trabajo, hecho con entusiasmo y dedicación, sea de utilidad para médicos, becados y estudiantes, y un aporte para nuestra práctica diaria.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS

PREVALENCE AND INCIDENCE OF THE PRINCIPAL ENDOCRINE AND METABOLIC DISORDERS

DR. CLAUDIO LIBERMAN G. (1,2)

1. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.
2. Profesor Asociado, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Email: cliberma@gmail.com

RESUMEN

Se presentan los datos de prevalencia e incidencia reportados de los principales trastornos endocrinos y metabólicos, obtenidos principalmente de trabajos epidemiológicos publicados en la literatura nacional e internacional. Se constata que los trabajos epidemiológicos en este campo son escasos, tanto a nivel nacional como internacional. En Chile se obtuvieron estadísticas de la Revista Médica de Chile, Revista Chilena de Pediatría, Encuesta Nacional de Salud (2009-2010). Los datos se entregan con sus principales referencias y se discuten algunas de sus implicancias desde una perspectiva clínica no especializada. La prevalencia de varios trastornos endocrinos y metabólicos parece estar aumentando. Sin embargo, es probable que este incremento sea debido a los avances en las técnicas de laboratorio e imágenes.

El objetivo de esta revisión es entregar al médico clínico una información estadística básica para el manejo de pacientes con trastornos endocrinos y metabólicos.

Palabras clave: Enfermedad endocrina, trastornos metabólicos, prevalencia e incidencia, información clínica.

SUMMARY

National and international data on prevalence and incidence of the main endocrine and metabolic disorders is presented. Statistics were obtained from epidemiological published in

the national and international scientific literature. National resources included Revista Médica de Chile, Revista Chilena de Pediatría, National Health Survey and the National Survey of Health (2009-2010). Clinical conditions are listed according to affected endocrine gland. The text includes a short definition of each condition and a selected reference of the data. Prevalence of certain endocrine and metabolic disorders appears to be increasing. However, it is possible that improvements in laboratory and imaging technics are significant contributors to this observation. The aim of this review is to give clinicians basic statistic information for the management of the principal endocrine and metabolic disorders.

Key words: Endocrine disorders, metabolic disorders, prevalence data, incidence data, clinical information.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades endocrinas y metabólicas se encuentran entre las más comunes que pueden afectar al ser humano. En las últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia e incidencia de muchas de ellas, especialmente aquellas relacionadas con la nutrición y el metabolismo (obesidad, diabetes mellitus y enfermedades tiroideas). Entre estas últimas, las de etiología autoinmune y tumoral han aumentado significativamente; es probable que este incremento se deba en parte al mayor diagnóstico por el uso de nuevas técnicas de laboratorio y estudios de imagen.

Aunque hay escasos estudios de prevalencia de estas patologías en Chile, en los últimos años se han publicado algunos datos como la Encuesta Nacional de Salud y Estadísticas del Ministerio de Salud de Chile que permiten estimarlas.

A nivel mundial tampoco hay mucha información al respecto, sin embargo, se han publicado revisiones sistemáticas de bases de datos con prevalencia e incidencia de patologías endocrino-metabólicas en un contexto regional y excepcionalmente nacional. Una de las revisiones más completas fue publicada en el año 2009 por SH Golden y col en EE.UU. Estos autores analizaron en forma sistemática los datos e hicieron una selección de las 54 patologías de mayor prevalencia (1).

A continuación se revisará la prevalencia e incidencia de las principales patologías endocrinas y metabólicas siguiendo un orden de localización anatómica de la glándula endocrina afectada:

1. TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA HIPÓFISIS

Estos trastornos pueden tener diversas etiologías como traumatismos encéfalo-craneanos, tumores, lesiones secundarias a cirugía de la región hipotálamo-hipofisaria, procesos inflamatorios, enfermedades granulomatosas, trastornos vasculares, deficiencias hereditarias y enfermedades autoinmunes.

Las lesiones traumáticas encefálicas pueden presentar uno o más déficits de hormonas hipofisarias. Una revisión de 12 estudios que incluyó un total de 961 casos de hipopituitarismo post traumático (PTHP) (2), demostró a los 3-64 meses post trauma déficit de gonadotropinas en 80% de los casos, de hormona de crecimiento (GH) en 18% de los casos y de corticotrofina (ACTH) en 16% de los casos. Las consecuencias clínicas fueron variables con síntomas y signos por déficit hormonal que habitualmente se presentan a los 3-6 meses post trauma. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es importante y debe sospecharse cuando el nivel de cortisol plasmático (9AM) medido entre 1-7 días post trauma es < 200 nmol/lit. Además se reportaron anomalías de vasopresina (AVP) (hormona sintetizada en el hipotálamo) en el 40% de los casos y su manifestación clínica fue diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (2).

• Hipopituitarismo

Los datos publicados acerca de la frecuencia de hipopituitarismo son escasos y a menudo parciales. En un estudio del noroeste de España realizado en el año 1999, la prevalencia de esta condición fue 45.5 casos x 100.000 habitantes y la incidencia anual entre enero de 1993 y diciembre de 1999 fue de 4.21 casos x 100.000 habitantes. En su mayoría el hipopituitarismo fue causado por un tumor hipofisario o fue consecuencia del tratamiento quirúrgico del tumor (3).

Las principales causas de hipopituitarismo en un estudio retrospectivo realizado en 172 adultos (102 hombres y 70 mujeres) entre los años 1967 y 1994 fueron las siguientes: tumor hipofisario o secundario al

tratamiento (76%), tumor extra-hipofisario (principalmente craneofaringioma) (13%), desconocido (8%), sarcoidosis (1%) y síndrome de Sheehan (0.5%) (4).

• Deficiencia de hormona de crecimiento (GH)

GH es la hormona más abundante en la hipófisis del adulto; juega un rol importante en la mantención de procesos metabólico e integridad estructural de órganos y tejidos. En el adulto, la deficiencia de GH puede ser adquirida o congénita. En el 50% de los casos adquiridos la causa fue un tumor hipofisario (4). En un estudio poblacional que incluyó 114.881 niños de escuelas básicas; realizado entre 1990 y 1992 en Utah (EE.UU.) se reportó la prevalencia del déficit de GH en aproximadamente 2% de las niñas y 3% de los niños (5).

• Adenomas hipofisarios

Son los tumores más frecuentes de la hipófisis y corresponden al 10% del total de neoplasias intracraneanas. Los adenomas secretores de prolactina (prolactinomas) son los más frecuentes y se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (5:1). En las primeras los síntomas más frecuentes son la galactorrea y los trastornos del ciclo menstrual (amenorrea, oligomenorrea). En el hombre pueden ser asintomáticos o presentarse como impotencia y/o baja de libido. Los adenomas secretantes de hormona de crecimiento (GH) producen acromegalia y tienen un predominio masculino (2:1).

Estudios epidemiológicos de corte transversal en Suiza (Fribourg) (2006-2007) se mostró una prevalencia de 80.5 x 100.000 habitantes por año (6). En tres distritos de la provincia de Liège en Bélgica (2005) se mostró una prevalencia de 94 +/- 19.3 casos por 100.000 habitantes por año (7) y en Gran Bretaña (Banbury) se reportó una prevalencia de 77.6 adenomas hipofisarios x 100.000 habitantes (2006) (8).

• Incidentalomas hipofisarios

Son tumores, generalmente pequeños y habitualmente detectados en exámenes de imágenes de cerebro o hipófisis solicitados con otros objetivos.

En un estudio longitudinal de 3.672 adultos mayores (≥ 65 años), participantes voluntarios, neurológicamente sanos a los cuales se les solicitó una o más resonancias magnéticas de hipófisis entre abril 1998 y marzo 2004, se mostró una prevalencia de incidentalomas hipofisarios de 0.16% (10). En un meta análisis que incluyó a 3 estudios con resonancias magnética y 2 con tomografía axial computada efectuados entre 1981 y 1994, se reportó una prevalencia promedio de tumores hipofisarios. También se analizaron 10 estudios de autopsias de fallecidos por otra causa efectuados entre 1936 y 1999, se reportó una prevalencia promedio de 14,4% (11). En su mayoría correspondían a microadenomas (<10 mm) hormonalmente no secretores. En general en los estudios patológicos, la prevalencia varía según el número de cortes de tejido y la acuciosidad del patólogo que examina. Datos del Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos (1990-1994) muestran una incidencia de 0.9 casos x 100.000 personas por año (12).

• Telarquia prematura

Se le define como el crecimiento unilateral o bilateral de la glándula mamaria antes de los ocho años. Generalmente es una condición de carácter benigno que no se acompaña de otras alteraciones del desarrollo sexual. Se puede presentar desde los 6 meses hasta los 8 años de edad. La mayor parte de los niveles hormonales hipofisarios están en rangos normales. Los niveles de estrógenos (E-2) pueden estar levemente elevados en relación a controles pareados por edad (13). No hay datos precisos respecto a la prevalencia de este trastorno. La edad de la telarquia es variable en distintos países y en ella, los factores nutricionales parecen ser importantes. En el estudio NHANES III de Estados Unidos (1988-1994) se reportó una edad promedio de 9 años 7 meses (14). Estudios recientes han comunicado edades entre 8 y 9 años. En escolares de la ciudad de Santiago de Chile se reportó (2000 y 2003) una edad promedio de 8 años y 8 meses (15).

• Hiperprolactinemia

Esta condición ocurre con mayor prevalencia en mujeres con problemas reproductivos. En mujeres con anovulación y galactorrea alcanzó un 15 y 43% respectivamente en una muestra publicada en el año 2003 (16). En población adulta japonesa no seleccionada se reportó hiperprolactinemia en el 0.4%, pero alcanzó valores entre 9 a 17% en mujeres con trastornos reproductivos (2002) (17). Los macroprolactinomas (≥ 1 cm) son relativamente más frecuentes en hombres y en mujeres post menopáusicas.

• Acromegalia

De acuerdo al Registro Alemán de Acromegalia que incluyó 5700 pacientes evaluados entre el 2003 y el 2006, la incidencia de esta enfermedad entre el 2003 y el 2006 fue 3-4 casos por millón de habitantes por año y la prevalencia fue de 40-70 casos por millón de habitantes (18).

Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la quinta década de la vida y en muchos de los casos el exceso de GH ha estado presente al menos 7 años antes del diagnóstico. Los pacientes desarrollan frecuentemente complicaciones metabólicas y cardiovasculares. En un estudio retrospectivo italiano en que se evaluaron las complicaciones de esta patología se reportó diabetes mellitus en el 16% e hipertensión en el 36% de los casos, siendo la edad y los niveles de IgF-1 los principales predictores de estas complicaciones. El riesgo relativo de mortalidad fue 1.13 (95% IC 0.87-1.46), pero aumentó significativamente cuando la enfermedad estaba activa (1.93; 95% IC: 1.34-2.70) (19).

2. TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA GLÁNDULA TIROIDEA

• Hipotiroidismo

Recientemente la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (20) evaluó la prevalencia de disfunción tiroidea en Chile en personas de 15 o más años de edad. La metodología utilizada incluyó mediciones de TSH (total de 2.704 muestras) y preguntas de encuesta de auto-reporte. No se realizó medición de T4 por lo que no se pudo diferenciar en el caso de hipotiroidismo si era primario o central.

La prevalencia de hipotiroidismo en ambos sexos fue de 19.4% (95% I.C. 16.9-22.3). En hombres tuvo una prevalencia de 17.3% (95% I.C. 13.4-22.0) y en mujeres 21.5% (95% I.C. 18.3-25.0).

Estos resultados son altos considerando lo reportado en la literatura internacional. Es posible que la muestra haya incluido un mayor porcentaje de adultos mayores, los que estadísticamente tienen alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico. Esta condición no fue evaluada separadamente del hipotiroidismo clínico ya que en este estudio no se midieron las concentraciones de hormonas tiroideas en sangre.

En tres estados norteamericanos (Utah, Nevada y Arizona), se reportó una prevalencia de hipotiroidismo de 4.6% en población mayor de 12 años, siendo la tiroiditis crónica autoinmune la etiología más frecuente (prevalencia de 5.13%) (21).

En *screening* neonatal para hipotiroidismo congénito se encuentra una incidencia de esta condición en 1 de cada 4.000 nacidos vivos, cifra que varía considerablemente entre países y regiones. En Chile el hipotiroidismo congénito se presenta en 1 de cada 3.500 nacidos vivos y la etiología corresponde en un 80% a disgenesia tiroidea (22).

El hipotiroidismo central es una entidad infrecuente causada por una estimulación insuficiente de TSH, con una glándula tiroidea normal. Se estima que tiene una prevalencia en la población general de 1: 20.000 a 1: 80.000, y en *screening* neonatal se reportan frecuencias de 1: 16.000 a 1: 100.000 nacidos vivos (23).

• Hipotiroidismo Subclínico

Esta condición es más común en países con ingesta normal o alta de yodo (24). La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población adulta de Estados Unidos fue de 4.3% en el estudio NHANES III y en el estudio de Colorado realizado en sujetos que concurrían a un evento público, fue de 9.5% (25). Estas diferencias están probablemente relacionadas con la forma de recolección de la muestra.

• Hipertiroidismo

En la Encuesta Nacional de Salud (2009-2010) reportó en Chile una incidencia de hipertiroidismo de 1.2% (95% I.C. 0.72-2.00). En mujeres esta cifra fue significativamente mayor que en hombres (2.17 casos x 100.000 habitantes (95% I.C. 1.26-3.70) versus 0.20 casos x 100.000 habitantes (95% I.C. 0.05-0.80) (20).

En Estados Unidos la prevalencia de hipertiroidismo clínico en la población general mayor de 12 años entre 1988-1994 fue de 1.3% (NHANES III) siendo menor en población de origen hispánico y en otras etnias. La enfermedad de Graves explica el 60-80% de los casos de hipertiroidismo (26).

Los adenomas autónomos son la segunda causa de hipertiroidismo y se encuentran con mayor frecuencia en áreas deficitarias de yodo (27). La tirotoxicosis por ingesta excesiva de hormonas tiroideas puede pre-

sentarse en pacientes tratados con dosis excesivas (Ej. terapia con levotiroxina sódica en dosis frenadoras en post operados de cáncer tiroideo). También puede presentarse en casos de autoingesta de hormona tiroidea. Aunque no hay estudios de prevalencia en este tipo de tirotoxicosis, puede ser más alta en personas con acceso a hormonas tiroideas o preparados magistrales (Ej. trabajadores de salud y farmacias) (28).

• Hipertiroidismo Subclínico

Esta condición se diagnostica cuando hay niveles de TSH < 0.4 mUI/L con niveles normales de hormonas tiroideas en la sangre (T3, T4 total o libre). Dado la alta frecuencia de pacientes en tratamiento con levotiroxina existe un alto riesgo de pacientes que estén recibiendo dosis mayores a las requeridas. Un estudio poblacional realizado en Estados Unidos en el 2010 reportó que el 19.8% de los pacientes en tratamiento con hormonas tiroideas tenían niveles de TSH < 0.4 mUI/L (29). En el estudio NHANES III se evaluó la prevalencia de pacientes con hipertiroidismo endógeno (excluyendo pacientes en tratamiento con hormonas tiroideas). Excluyendo a pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea, la prevalencia de casos con una TSH < 0.4 mU/L entre 1988 y 1994 fue 0.6 a 1.8% (26). Estas variaciones pueden explicarse por diferencias en las muestras en cuanto a edad, tiempo de evolución de la enfermedad y aporte de yodo en la población.

• Oftalmopatía de Graves

Aproximadamente un tercio de los pacientes con Enfermedad de Graves presentan una oftalmopatía clínicamente evidente. Sin embargo, al emplear estudios de imagen orbitaria la prevalencia aumenta a casi el 100%. Cerca del 5% de los pacientes tiene riesgos visuales potencialmente severos (30). Asumiendo que la enfermedad de Graves tiene una prevalencia aproximada de 1%, y que un 40% de estos pacientes tiene oftalmopatía, se estima para este trastorno una prevalencia global de 0.4%. Esta patología predomina en mujeres y se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 44 años y entre 60 los y 64 años. En hombres predomina entre los 65 y 69 años (30).

En los últimos años la incidencia de esta complicación parece estar disminuyendo por razones no precisadas.

• Tiroiditis Subaguda (Granulomatosa, de Quervain)

Esta enfermedad, se presenta con dolor y sensibilidad en la región anterior del cuello. El proceso inflamatorio evoluciona en tres períodos. Una fase inicial (tirotóxica) caracterizada por escape de hormona tiroidea preformada a la circulación que se extiende por aproximadamente 4-6 semanas. Posteriormente sigue la fase intermedia (eutiroidea) con una duración aproximada de 2 a 6 semanas, luego es seguida por la fase final (hipotiroidea) caracterizada por un alza leve de TSH y que tiene una duración promedio de 4 a 8 semanas.

En el Estudio Epidemiológico de Olmsted County, Minnesota (1960-1997) se reportó una incidencia promedio ajustada a edad y sexo de 4.9 casos x 100.000 individuos por año. Entre la década de 1960 y 1990 hubo un descenso de la incidencia desde 8.7 a 3.6 casos x 100.000 habitantes por año. La mediana de la edad de los pacientes fue 45 años

(rango: 18-97 años) predominando el sexo masculino sobre el femenino en una proporción de 5:3 (31).

• Cáncer tiroideo

Se estima que entre el 5-10% de los nódulos tiroideos es maligno. El cáncer tiroideo es una neoplasia infrecuente al compararla con otras, correspondiendo solo al 1-2% de todas las neoplasias reportadas.

El Estudio SEER (*Surveillance Epidemiology End Results*) recolectó la incidencia de cáncer tiroideo a partir de 9 registros obtenidos en distintas áreas de Estados Unidos reportándose una incidencia de 3.6 casos x 100.000 por año en 1973 y de 8.7 x 100.000 por año en 2002. Estos datos muestran que la incidencia de cáncer tiroideo aumentó entre esos años 2.4 veces (95% I.C. 2.2-2.6) (32).

• Bocio infantil

En etapas de crecimiento es frecuente observar aumento de tamaño de la glándula tiroidea. La prevalencia promedio de bocio difuso en alumnos de educación básica de cuatro zonas de Chile (Calama, Santiago, Temuco y Punta Arenas) en el año 2001 fue 5.9% en varones y 6.8% en mujeres (33).

3. TRASTORNOS RELACIONADOS CON LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

• Síndrome de Cushing

Si se exceptúa la administración prolongada de glucocorticoides, el 70% de los casos se debe a una enfermedad de Cushing cuya principal causa es la secreción excesiva de ACTH (corticotrofina) por un adenoma hipofisiario. La incidencia de enfermedad de Cushing fue evaluada en un estudio de población de Dinamarca entre los años 1985 y 1995; la incidencia de esta enfermedad fue de 1.2-1,7 casos por millón de habitantes por año (34).

Aproximadamente 15% de los casos se debe a la secreción de ACTH por tumores no hipofisiarios (ACTH ectópico). En esta condición hay dos tipos de evolución: una rápida y agresiva generalmente causada por un carcinoma pulmonar de células pequeñas y una más lenta debida a tumores neuroendocrinos, entre los cuáles el carcinoide bronquial secretor de ACTH es el más frecuente. Cerca de un 20% de los casos de ACTH ectópico son debido a estos tumores (35)

• Enfermedad de Addison

Esta patología tiene una incidencia baja en países occidentales. De acuerdo a un estudio noruego en 1999 la incidencia fue de aproximadamente 0.62 casos x 100.000 habitantes por año. (36). La etiología autoinmune es actualmente la más frecuente y ha desplazado a la TBC adrenal.

• Incidentaloma suprarrenal

Aproximadamente un 4% de los exámenes de imágenes abdominales realizados en pacientes sin antecedentes de patología suprarrenal (TAC y RM), muestran uno o más tumores de las glándulas suprarrenales.

El 85% de ellos corresponden a adenomas benignos no funcionales y el resto se distribuye entre otras etiologías como mielolipomas, hamartomas, infiltraciones granulomatosas, feocromocitoma y carcinoma primario suprarrenal (37). Entre 5-47% de ellos demuestran secreción aumentada de cortisol que puede ser detectada por un test de frenación con dexametasona alterado. Recientemente, se ha reportado en estos casos aumento de la grasa visceral (38).

• Hiperaldosteronismo Primario

La prevalencia en pacientes hipertensos no seleccionados es 1-2%. Aproximadamente un 1% de las masas adrenales incidentalmente descubiertas corresponde a adenomas secretores de aldosterona. Esta condición es más frecuente en mujeres (2:1) (39).

• Carcinoma Suprarrenal

Este es un cáncer muy agresivo de mal pronóstico y su incidencia anual es de 1 caso x cada millón de habitantes por año. En un estudio observacional durante 27 años su incidencia global ajustada por edad fue 0.72 por millón de habitantes (40).

• Feocromocitoma

La incidencia global de feocromocitoma, en el Estudio Epidemiológico de Rochester fue 0.8 por 100.000 por año, esto durante un período de observación de 30 años 1950-1979 (41). No hay estudios de prevalencia reportados en la literatura

4. TRASTORNOS GINECO-ENDOCRINOLÓGICOS

• Pubertad precoz

Se define como el inicio de la secreción androgénica y espermatogénica antes de los 9-10 años en niños, o el comienzo de la actividad ovárica cíclica antes de los 7-8 años en niñas (42).

En un estudio observacional italiano de 45 años se reportó una incidencia promedio de pubertad precoz de 3.5 x 100.000 por año (43).

• Síndrome de ovario poliquístico

En un estudio prospectivo de empleados de la Universidad de Alabama realizado entre julio 1998 y octubre 1999 se encontró una prevalencia de 6.6%, siendo mayor en la población negra (8.0%) (44).

• Ginecomastia

La prevalencia de ginecomastia en adolescentes de colegios de Ohio fue 48.5%, algo mayor en jóvenes blancos (51.1%) en comparación con negros de la misma edad (46.0%) (45).

5. CALCIO Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS ÓSEAS

• Hiperparatiroidismo Primario

En el Estudio Epidemiológico de Rochester se reportó una incidencia ajustada a edad de 21.6 casos x 100.000 habitantes por año, en un período de observación entre los años 1993 y 2001 demostrándose una incidencia mayor en mujeres que en hombres (28.4 versus 13.8 por 100.000

habitantes) (46). En la mayoría de los casos la causa fue un adenoma y solo en el 1% de los pacientes la causa fue un cáncer paratiroideo (47).

• Osteoporosis y osteopenia

En hombres (≥ 50 años) en el estudio NHANES (2005-2006) se reportó una prevalencia promedio de osteoporosis y osteopenia de 6 y 47% respectivamente (48). En mujeres (≥ 50 años) estas cifras fueron 7.2 y 39.6% respectivamente.

La incidencia de osteoporosis y osteopenia en el Estudio Nacional de Evaluación del Riesgo fue 3.47 x 100.000 personas por año y 1.55 x 100.000 personas por año, respectivamente (49).

6. TRASTORNOS METABÓLICOS

• Diabetes Mellitus

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (2009-2010) la prevalencia de diabetes en Chile fue un 9.4%. Esto significa que aproximadamente 1.2 millones de habitantes están afectados por esta enfermedad. De ellos el 8.4% son hombres y el 10.4% son mujeres (2). Esta encuesta no permite diferenciar con precisión las prevalencias en los distintos tipos de diabetes.

• Diabetes Mellitus Tipo 1

De acuerdo a la Encuesta del Servicio de Salud Americano la prevalencia de este tipo de diabetes en menores de 20 años entre 1964 y 1994 fue aproximadamente 2 x 1000 en Estados Unidos. La incidencia y prevalencia en diversos países del mundo varía significativamente dependiendo de la etnicidad y geografía, esto sugiere un fuerte rol ambiental en su patogenia. En adultos la incidencia de diabetes tipo 1 entre 1964 y 1994 fue aproximadamente 8.2 x 100.000 habitantes (50). En Chile no se tiene información sobre la incidencia de diabetes tipo 1 a nivel nacional; sin embargo, si se extrapolan los resultados del estudio en población menor de 15 años en la Región Metropolitana realizado entre los años 2000 y 2004 al resto del país, sería un país de incidencia intermedia, 6.58 x 100.000 habitantes por año. En el período analizado se observó un incremento significativo de la tasa de incidencia de 5.44 x 100.000 habitantes por año a 8.33 x 100.000 habitantes por año, respectivamente. Los autores llaman la atención sobre el aumento en el número de casos en población menor de 2 años y el aumento en la tasa de incidencia en el grupo de 0-4 años que se duplicó entre el 2000 y 2004 (de 3.54 a 7.30 x 100.000 habitantes, respectivamente) (51).

• Diabetes Mellitus Tipo 2

En Estados Unidos, la prevalencia a nivel poblacional se estima en 6.4% y en mayores de 65 años aumenta a 20%. El estudio Framingham reportó una incidencia de 5.8% en hombres y 3.7% en mujeres en un período de 8 años (52).

• Obesidad

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 la prevalencia de obesidad en Chile es 19.2% en hombres y 30.7% en mu-

jeros (20). Un 2.33% de los pacientes padece de obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) lo que tiende a incrementarse con la edad.

En Estados Unidos entre 1999-2002 la prevalencia global de obesidad en adultos es de 30.4% mientras la obesidad extrema alcanza valores de 4.9% (53).

COMENTARIO FINAL

Esta revisión incluye datos epidemiológicos acerca de las principales patologías endocrino-metabólicas. La información ha sido seleccionada a partir de estudios de alta confiabilidad, sin embargo es probable que muchos de estos datos no sean aplicables a realidades distintas de donde fueron obtenidos.

La información acerca de estas patologías en nuestro país es limitada y se requieren estudios con mayor cobertura poblacional para obtener estadísticas más precisas y poder diseñar estrategias adecuadas de prevención y tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, and Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6):1853-1878.
- Behan LA, Phillips J, Thompson CJ et al. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79 (7): 753-759.
- Regal M, Paramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 735-740.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1169.
- Linsay R, Feldkam M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study; grow standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 29-35.
- Fontana E, Gaillard R. Epidemiology pituitary adenoma: results of the first suisse study. *Rev Med Suisse* 2009; 5(223) 2172-74.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4769-4775.
- Fernández A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (3) 377-382.
- Yue NC, Longstreth Jr WT, Elster AD, Jungreis CA, O'Learly DH, Poirier VC. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: IEdata from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997; 202:41-46.
- Sheereen E, Asa SL, Couldwell WT, Barra CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas. A systematic review. *Cancer* 101; 613-619, 2004.
- Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol* 1999; 1:14-25.
- García H, Youlton R, Burrows A, et al. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento sobre la pubertad precoz central. *Rev Méd de Chile* 2003; 131: 95-110.
- Bustos P, Amigo H, Muzzo S, et al. Thelarche and nutritional status: an epidemiological study of two ethnic groups. *Rev Med Chil* 2009; 137 (10): 1301-1308.
- NHANES III Reference manuals and reports (CD-ROM). Analytic and reporting guidelines: the Third National Center for Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). National Center for National Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, Hyattsville, MD., 1997.
- Codner E, Unanue N, Gaete X, et al. Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev Med Chile* 2004; 132: 801-808.
- Slechte JA, et al. Clinical Practice: Prolactinoma review. *N Engl J Med* 2003; 349: 2035-2041.
- Greer ME et al. Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 65-69.
- Reinke M, Petersen S, Buchfelder M, Gergert B, Skrobek-Engel G, Franz H, et al. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 (9): 498-505.
- Reimondo AM, Malchiodi E, Berchialla P et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012; 167 (2) 189-198.
- Encuesta Nacional de Salud (2009-2010). Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile.
- Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363-370.
- Becerra C. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. *Rev Chil de Pediatría* 2008; 79 (Supl (1): 96-102).
- Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ* 2001; 322: 798.
- Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354: 2783-2793.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cockrane L, Leese GP, The Thyroid epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:59-61 Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.

28. Cohen JH 3er d, Ingbar SH, Braverman LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocr Rev* 1989; 10: 113-124.
29. Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R and Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM* 2011; 104: 395-401.
30. Barley GB, Fatourechí V, Kadmas EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted, County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 511-517.
31. Fatourechí V, Aniszewski JP, Fatourechí E, Atkinson EJ and Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota Study. *Endocrine Care* 2003; 88 (5): 2100-2105.
32. Davies I, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 295: 2164-2167.
33. Muzzo S, Ramírez I, Carvajal F, et al. Nutrición de yodo en escolares de cuatro zonas de Chile en el año 2001. *Rev Méd de Chil* 2003; 131 (12). 1391-1398.
34. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen M, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (1): 117-123.
35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
36. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in Western Norway. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 787-791.
37. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16:460-484.
38. Debono M, Prema A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J. Visceral fat accumulation and post dexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: (6) 2383-2391.
39. Young WF, et al. Primary hyperaldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-1834.
40. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, Mc Millan A. 2006 extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 30: 872-878.
41. Berad CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proc* 58: 802-804.
42. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(suppl 1): 687-693.
43. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(suppl 1):695-701.
44. Azzis R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in a unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-2749.
45. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990; 116: 450-455.
46. Wermers RA, Khosla S, Atkinson AJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-177.
47. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-493.
48. Looker AC, O'wall ES, Johnston Jr CC, Lindsay RI, Wahner HW, Dunn WI, Calvo MS, Harris TB, Heyne SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adult from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.
49. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, Faulkner KG, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-2832.
50. Molbak AG, et al. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 1994; 11: 650-655.
51. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman JS, Mondragón A, Santos JL. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: Trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diab Metab Res* 2006; 22(1): 34-37.
52. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'Agostino Sr RB. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2914-2918.
53. Hedley AA et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

TRATAMIENTO MÉDICO DE TUMORES HIPOFISARIOS

MEDICAL TREATMENT OF PITUITARY NEOPLASMS

DR. PEDRO BECKER C. (1)

1. Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: pbecker@clc.cl

RESUMEN

Se presentan los diferentes tipos de tumores hipofisarios y para cada uno las opciones de tratamiento médico disponibles actualmente. Se detallan sus indicaciones, los resultados que se estima posibles, sus efectos secundarios y contraindicaciones.

Se señala claramente las situaciones en que el tratamiento quirúrgico no requiere ser la primera opción.

Para los Prolactinomas se analizan las opciones vigentes: bromocriptina y cabergolina.

Para los tumores secretores de GH las drogas disponibles son la Somatostatina y Pegvisomant.

Para los tumores productores de ACTH se discute el rol del Ketoconazol y Pasireotide.

Se hace un breve análisis de los tumores antes llamados "no funcionantes" y que actualmente se sabe producen TSH, FSH y/o LH y aquellas drogas susceptibles de ser utilizadas.

Palabras clave: Tumores hipofisarios / tratamiento médico, drogas en tumores hipofisarios.

SUMMARY

The different types of pituitary neoplasms are pointed out and for each of them the drugs available at present are discussed. The results expected with them are analyzed as well as their secondary effects and contraindications.

Clearly mentioned are the situations in which the surgical removal of the tumor is not required as first choice.

For Prolactinomas the medications discussed are bromocriptine and cabergoline.

For GH producing tumors the medications Somatostatin and Pegvisomant are analyzed.

The role of Ketoconazole and Pasireotide in ACTH producing hypophyseal adenomas is discussed.

Lastly a brief review of the so called "non functioning" adenomas now known to produce TSH, FSH and/or LH and the medications available to treat them is presented.

Key words: Hypophyseal tumors / medical treatment, drugs for hypophyseal neoplasm.

INTRODUCCIÓN

Una vez diagnosticado un tumor hipofisario se sabe que las formas de tratarlo podrán ser quirúrgica, radiante o médica y combinaciones de ellas.

Quiero señalar dos hitos en el tratamiento de los tumores hipofisarios: el primero se refiere al tratamiento quirúrgico y me permito señalar el abordaje transesfenoidal propuesto por H. Cushing en 1932 (1) y la incorporación a este de las innovaciones tecnológicas aportadas por J. Hardy en 1967 (2).

El 2º hito es atribuido a la introducción de la bromocriptina en los años 70 (3) la que se convirtió en el 1º tratamiento médico disponible con efecto directo en el tumor y que sigue vigente hasta la fecha.

Otro aspecto de interés para el tratamiento radica en el desarrollo de técnicas para medir Hormonas: RIA en los 70 (4) y luego enzimo-inmunoanálisis y quimioluminiscencia que permiten un certero diagnóstico funcional del tumor.

En cuanto a imágenes, la Tomografía Axial Computada en los 80, luego la Resonancia Nuclear Magnética en los 90 permiten un diagnóstico anatómico preciso de ellos.

Basado en estos 2 elementos, la anatomía y funcionalidad de estos tumores se han desarrollado técnicas para su tratamiento y control.

El autor recomienda los requisitos que requiere cumplir el tratamiento médico de estos tumores para ser considerado adecuado:

- Reducir el tamaño tumoral.
- Normalizar la secreción hormonal.
- Persistencia de su efecto en el tiempo.
- Efectos secundarios tolerables.
- Disponibilidad/costo en el lugar donde será utilizado.

Aspectos anatómicos a considerar:

- La ubicación del tumor en el eje de la silla turca o bien.
- Su desplazamiento lateralizado o en sentido anterior o posterior respecto de ella.
- Su extensión supraselar comprometiendo el quiasma óptico y como resultado de ello el campo visual.
- Su proyección hacia el piso de la silla turca con ruptura de este y pérdida de líquido céfalo-raquídeo.
- Si la proyección es lateral el contacto con el seno cavernoso del lado afectado y más importante, con la arteria carótida, comprometiéndola.

Una vez decidido que el tratamiento quirúrgico no es la 1ª opción o en el caso que este fue utilizado y no se obtuvo una mejoría satisfactoria del cuadro se debe hacer un análisis minucioso de los puntos señalados para cada droga que constituya una opción terapéutica.

No se analizarán los tratamientos médicos de tumores localizados en la hipófisis pero cuyo origen no es la célula hipofisaria y que en estricto rigor se apartan de los objetivos de esta exposición.

Así, esta se circunscribirá a aquellos Adenomas productores de Hormonas: Prolactina, Hormona del Crecimiento, ACTH, TSH y LH/FSH, lo que es base de la clasificación más conocida de estos tumores.

CLASIFICACIÓN DE TUMORES HIPOFISARIOS

Basados en su tamaño:

Macroadenomas, los de más de 10 mm de diámetro mayor.

Microadenomas, aquellos de hasta 10mm de diámetro mayor.

Basados en su tinción en cortes histológicos:

Basófilos, eosinófilos, cromófbos. Estos tipos se relacionan cla-

ramente con la función que en último término es el parámetro más usado.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE ADENOMAS DE HIPOFISARIOS

Tu productor de prolactina (PRL)	PROLACTINOMA
Tu productor de hormona del Crecimiento (GH)	ACROMEGALIA
Tu productor de adrenocorticotrofina (ACTH)	ENF. DE CUSHING
Tu productor de hormona tiroestimulante (TSH)	HIPERTIROIDISMO
Tu productor de gonadotrofinas (FSH/LH)	DIVERSOS CUADROS*
* Estos dependen de la edad de presentación, sexo y magnitud de la producción hormonal que generalmente es muy baja.	

En una serie nacional de 280 tumores operados vía transesfenoidal entre 1977 y 1987 se encontró la siguiente distribución (5).

PRODUCCIÓN:

PRL	GH	ACTH	NO FUNCIONANTES**
75 (26.7%)	29 (10.3%)	7 (2.5%)	169 (60.5%)
** Numerosos adenomas eran considerados "no funcionantes" por desconocer su capacidad secretora de TSH o gonadotrofinas.			

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE PROLACTINA

Tal vez sean estos los únicos adenomas hipofisarios en que el 1º tratamiento que se plantea es el tratamiento médico ya que contamos con medicamentos que reducen el tamaño tumoral, inhiben la secreción de PRL y cuyo efecto se mantiene en el tiempo.

Generalmente se presentan como micro adenomas en la mujer, con los síntomas clásicos de Amenorrea-Galactorrea (6) que las lleva a consultar precozmente; a diferencia de los varones que son más reticentes a consultar ante un Hipogonadismo, permitiendo así el crecimiento tumoral con cefalea y compromiso del campo visual como síntomas frecuentes en ellos (7).

A pesar de ello ambas formas tumorales responden bien a la bromocriptina y cabergolina.

Bromocriptina

Derivada del Ergot, con efecto agonista dopaminérgico por actuar sobre receptores dopamina tipo 1 (8).

Elaborado en comprimidos de 2.5 o 5mg, por años fue la única droga disponible y debió ser usada a pesar de ser mal tolerada hasta por 1/3 de los pacientes. Por esta razón es recomendable iniciar su uso con dosis de 1.25mg una vez al día (después de la cena), y luego aumentar la dosis, fraccionándola cada 12hrs hasta llegar a la dosis que normaliza la PRL. Esto se consigue habitualmente entre los 2.5 y

7.5mg x día aunque se describen casos en que se llegó a 15mg para lograr su efecto.

El autor señala que además se ha comprobado su utilidad, ya sea por sí sola o en conjunto con otras drogas específicas para inhibir la secreción de Hormona del Crecimiento en Adenomas Hipofisarios que la producen. Efectos secundarios frecuentes son: náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática.

La normalización de PRL se logra en una semana (9) y ya muy luego (6 semanas) se aprecia una reducción del tamaño tumoral en el TAC, lo cual permite por ejemplo liberar el quiasma óptico de una compresión y así evitar una cirugía.

Se estima que su uso debe mantenerse a permanencia, pero revisadas las series en que se discontinuó el tratamiento y no se presentaron recidivas, se plantearon nuevos criterios para considerar la suspensión (10):

Microadenomas tratados al menos por 2 años, con dosis bajas el último año y PRL normal durante todo ese período y un examen de Resonancia Magnética sin evidencia de tumor.

Si bien existen Prolactinomas "resistentes" al tratamiento con Bromocriptina son muy escasos y es posible que respondan a otra droga.

Cabergolina

Con propiedades farmacológicas similares a la bromocriptina, en este caso es agonista dopaminérgico por acción en receptores tipo 2 y presenta una mejor tolerancia y una vida media más prolongada que permite su uso aún una vez por semana. Se administra por vía oral en comprimidos de 0.5mg (11).

Al igual que la bromocriptina, su suspensión no siempre lleva a recidiva del tumor y tal como se mencionó para ese fármaco, otros criterios definidos en este aspecto serían útiles.

Se mencionó un posible daño producido por este fármaco en válvulas del corazón pero los estudios a largo plazo lo han descartado para las dosis habitualmente usadas (12).

Los resultados son en todo similares a los de Bromocriptina y cabe señalar que con ambas drogas no habría un efecto nocivo en caso de un eventual embarazo de la mujer en tratamiento. De todas maneras, en mujeres que se embarazan estando en tratamiento por un microadenoma, la recomendación es suspender estos fármacos. En mujeres con macroadenoma se recomienda reducir la dosis del fármaco hasta cumplir el tercer mes de gestación (13).

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

En general los adenomas hipofisarios productores de GH alcanzan un tamaño importante y en su mayoría morfológicamente son macroadenomas. Curiosamente, a pesar de las deformaciones corporales que se producen, en los adultos hay una latencia en promedio de 8 años desde el inicio de la enfermedad hasta su diagnóstico (14).

Una vez diagnosticado el cuadro clínico de Acromegalia y ante la presencia indudable de un Adenoma de Hipófisis se analiza la conducta a seguir. En estos casos la 1ª opción debe ser quirúrgica, ya que el tratamiento médico no es tan simple como para el Prolactinoma.

Los medicamentos disponibles son inyectables, de un costo relativamente alto y sus resultados no son curativos. Habitualmente se indica la cirugía aunque se sabe que en diversas series la curación definitiva no supera el 80% (15).

La radioterapia que complementa a la cirugía aumenta levemente el porcentaje de curación, pero esto no ocurre en todos los casos. En estos pacientes "no curados" con cirugía y radioterapia, o que recidivan después de un tiempo se hace más atractiva la opción de tratamiento médico (16).

Octreotide

Se trata de una droga análoga del péptido hipotalámico Somatostatina, la cual al ocupar sus receptores, especialmente el subtipo SSTR2 inhibe la secreción de GH (17).

Existe en dos formas, una para uso subcutáneo, de vida media corta con la cual se recomienda iniciar los tratamientos con dos fines: comprobar si hay o no alergia por la droga y evaluar si se obtiene reducción de los niveles de GH con ella. Verificado lo anterior se usa la forma de droga de larga vida media que permite su utilización una vez por mes.

Con su uso se logra un control adecuado de la actividad acromegálica hasta en un 70% de los casos (18) evaluada por niveles de GH, IGF1 y todos aquellos parámetros bioquímicos que se vieron alterados y que eventualmente afectaban diversos órganos y tejidos en el paciente. Su efecto persiste mientras se mantiene su uso. Si con el uso de Octreotide los resultados no son óptimos se puede asociar a esta terapia el uso de agonistas dopaminérgicos que se han mostrado útiles hasta en un 10% de estos casos, más aún si además de la secreción de GH se aprecia un aumento de los niveles de prolactina (19).

Efectos secundarios: dolor abdominal, deposiciones "sueltas", litiasis biliar, hipoglicemia.

Pegvisomant

Se considera de una 2ª línea dentro de los tratamientos médicos de la Acromegalia.

Se trata de un análogo de la GH obtenido por modificación genética para ocupar con mayor afinidad sus receptores y así bloquear su efecto (20).

Se presenta para uso subcutáneo en envases de 10, 15 y 20mg y se recomienda una carga inicial de 80mg para seguir con 10 mg diarios. Para dosificación se miden niveles de IGF1 cada 4 semanas y se incrementa la dosis en 5mg cada vez hasta obtener la normalidad de GH e IGF1.

Sus efectos secundarios incluyen: hipertrofia del tejido graso en el sitio de la inyección, cefalea, hiperhidrosis, astenia, mialgias e hipoglicemia en diabéticos tratados con drogas hipoglicemiantes.

Resultados: La normalización de los valores de IGF1 es el objetivo de este tratamiento para disminuir síntomas y signos de la enfermedad.

En 90% de los casos se logra evitando el efecto nocivo de este factor en los tejidos. Esta droga no produce una reducción del tamaño tumoral (21). Cuando con la cirugía no se obtiene curación y con una de las drogas inhibidoras de la secreción de GH aún queda un porcentaje de pacientes con Acromegalia activa se puede evaluar la asociación de drogas para lograr un mejor efecto: análogo de somatostatina más pegvisomant (22). Considerando que post radioterapia se espera años para normalizar niveles de GH, el uso de una de estas drogas en ese período es de gran utilidad.

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE ACTH

En general son pequeños y no sobrepasan unos pocos milímetros de diámetro. Su sintomatología es la clásica del hipercortisolismo, el cual en ocasiones llega a ser de tal intensidad que pone en riesgo la vida del paciente.

Son poco frecuentes, lo que no permite que haya grandes series publicadas que avalen con experiencia los resultados del tratamiento. Solo en un 70% a 80% de los casos la cirugía es curativa (23). Sin embargo se recurre a ella como primera opción, ya que es el tratamiento que da los mejores resultados y por la ausencia de otras formas de tratamiento que la superen.

Se mencionarán dos drogas que pueden jugar un rol en el manejo de esta patología, una de ellas vigente aunque rara vez como 1ª opción terapéutica y la otra aún en evaluación.

Ketoconazol

Conocido como antibiótico antimicótico, se ha aprovechado su efecto bloqueador de la síntesis de cortisol en más de un sitio de la cadena biosintética (desmolasa y 11Beta hidroxilasa) (24).

Su efecto es rápido y su dosificación se evalúa midiendo cortisol plasmático para evitar caer en insuficiencia suprarrenal y cortisol libre urinario para evaluar el grado de hipercortisolismo. Se inicia en dosis de 200 mg con incrementos a 400 y hasta 1200 mg diarios según necesidad y controlando enzimas hepáticas por la posibilidad, aunque baja de daño hepático.

No reduce el tamaño tumoral y puede llevar a hipersecreción de ACTH. Se indica también para disminuir efectos del hipercortisolismo previo a la cirugía: mejora la Hipertensión y la Hiperglicemia, evitando complicaciones pre, intra y postoperatorias.

Pasireotide

Droga recientemente aprobada por FDA, es un análogo de somatostatina que bloquea la liberación de ACTH de los receptores de somatostatina en la hipófisis (25).

Se enfoca a pacientes en que la cirugía se descarta como tratamiento y en post operados sin un resultado satisfactorio (20-30%). Se usa en forma subcutánea, en dosis entre 600 y 900 ug, dos veces por día.

En el estudio inicial de un año de duración (n: 162) se logró al menos 50% de normalización de niveles de cortisol libre urinario y se mostró mejoría de la hipertensión arterial, peso corporal, colesterol LDL y calidad de vida. Por otra parte 75% de los pacientes presentó eventos relacionados a hiperglicemia que hizo mandatorio el uso de una nueva droga en su manejo (hipoglicemiantes o insulina). Cerca de un 48% de los pacientes que iniciaron el estudio sin Diabetes terminaron con valores de hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$. Otros efectos secundarios frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal y litiasis biliar (26).

Con el objetivo de disminuir sus efectos secundarios se ha propuesto el uso en dosis más bajas de este fármaco en asociación con otros fármacos.

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE TSH

Eran parte de los llamados tumores “no funcionantes” de la hipófisis. Su incidencia es baja y se diagnostican por un cuadro de Hipertiroidismo característico en el cual la hormona TSH no se encuentra inhibida. Se presentan como macroadenoma por lo que tienen indicación quirúrgica. Ante la imposibilidad de una intervención quirúrgica o de un resultado insatisfactorio de ella, se ha buscado un tratamiento médico más allá del tratamiento del hipertiroidismo que presentan.

Hasta la fecha lo único que se ha documentado como efectivo es el Octreotide que frena la producción de TSH en un 70% a 80% de los casos aproximadamente a las dos semanas de su uso y el que se puede prolongar por el tiempo que sea necesario. También se logra una reducción del tamaño tumoral lo cual en ocasiones es transitorio

El tratamiento del Hipertiroidismo mejora mucho la calidad de vida de estos pacientes en tanto el Octreotide actúa sobre el tumor impidiendo la secreción de TSH (27).

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE GONADOTROPINAS

También se les consideraba “no funcionantes”. Efectivamente su producción de FSH es muy baja y en cuanto a LH generalmente se limita a la subunidad alfa de esta molécula.

Esto explica el hecho que sean poco sintomáticos y en general se presenten como macroadenomas en los cuales la cefalea y el compromiso visual son frecuentemente los primeros y únicos síntomas, especialmente cuando afectan a mujeres menopáusicas y hombres (28). En mujeres en edad fértil pueden producir amenorrea. En niños se han reportado casos de pubertad precoz. Tratándose de Macroadenomas “poco funcionantes” nuevamente la cirugía es el tratamiento de elección y

nuevamente el tratamiento médico se reserva para aquellos casos no susceptibles de ser operados o en quienes la operación no llevó a una curación satisfactoria.

Bromocriptina, Análogos de Agonistas de GnRH, Análogos de Antagonistas de GnRH.

Con estos fármacos solo se logra una leve reducción de la secreción hormonal y ninguno ha demostrado efecto en reducir el tamaño tumoral. Por sus efectos, disponibilidad y costo se estima que la bromocriptina en dosis alta y el octreotide solo tienen indicación en aquellos pacientes operados en quienes ha quedado un remanente secretor y en quienes se espera un efecto a largo plazo de la radioterapia.

Respecto a tumores hipofisarios funcionantes o no que no siendo cáncer tienen un comportamiento agresivo la droga Temozolomide ha mostrado cierta utilidad (29).

Por otra parte ya desde 2005 se ha planteado la posibilidad de recurrir a terapia génica en tumores de hipófisis sin embargo esto no ha tenido gran repercusión en la literatura médica los últimos años (30).

SÍNTESIS

Existen drogas que permiten un tratamiento médico de los tumores hipofisarios. Lo que debe quedar claro es que a diferencia de los Prolactinomas en que son la principal opción terapéutica, en otros tumores la cirugía, sigue siendo la opción más importante.

Se reservan las drogas para aquellos casos en que solo se aprecia una mejoría parcial en los controles de imágenes y/o de hormonas, y en casos de recidiva tumoral. Por supuesto también constituyen un arma importante si la cirugía presenta riesgos más allá de lo razonable o como terapia previa a la cirugía si la condición hormonal del paciente lo hace conveniente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushing H, The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull. Johns Hopkins Hosp 1932;50:137-95.
2. Hardy J, La chirurgie de l'hypophyse par voie trans-sphenoidal. Etude comparative de deux modalités techniques. UN Med.C; 96:702-12,1967.
3. Besser GM, Parke L, Edwards CRW et al. Galactorrhea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromocriptine. Br Med J 1972;3:669-72.
4. Berson S A, Yalow R S General radioimmunoassay in methods in investigative and diagnostic endocrinology pp.84-12 in Peptide Hormones (eds. Berson S A and Yalow R S). Vol 2, New York, American Elsevier, 1977.
5. Becker P, Schachter D, Gallado E et al. Tumores de Hipófisis : presentación clínica y evaluación del tratamiento por cirugía transesfenoidal. Rev. Med. Chile 1994;122:769-776.
6. Klibansky A, 2010. Clinical Practice: Prolactinomas: N Eng J Med; 363:1219-1266.
7. Goodman RH, Molitch ME, Post KD et al. Prolactin secreting tumors in the male. En Post KD, Jackson MD, Reichlin S, eds. The Pituitary Adenoma. New York; Plenum Press, 1980:91-108.
8. Foord SM, Peters JR, Dieguez C et al. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. Endocrinology 1983;112:1567-77.
9. Thorne MO, Rayman RL, Regal AD et al. Rapid changes of prolactin value after withdrawal and reinstallation of bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:480-3.
10. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P et al. Effect of dopamine agonist withdrawal alter long-term therapy in prolactinomas. Lancet 1984;ii:187-92.
11. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88.
12. Vallette S, Serri K, Rivera J et al. Long term cabergoline is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2009;12(3):153-7.
13. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. Comment in Prolactinomas and Pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2010.
14. Molitch ME, Clinical manifestations of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1922;21:597-614.
15. Melmed S, et al: Guidelines for Acromegaly Management; An Update. J Clin Endocrinol Metab 94 (5):1509-17, 2009.
16. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4072-7.
17. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):192-8
18. Bevan JS. Clinical Review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1856-63
19. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place for cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1327-35
20. Stewart PM. Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;184 suppl 2:S26-32.
21. Higham C. Longterm experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 71(1):86-91, 2009.
22. Neggers S, et al: Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogues and pegvisomant: long term-safety

up to 4.5 years (median 2.2 yrs) of follow –up in 86 patients. *Eur J Endocrinol.*160(4):529-33,2009.

23. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of ACTH depending Cushing's syndrome: a consensus statement. *Clin Endocrinol Metab.*2008;93:2454-62.

24. Scheingart DE. Drugs in the treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.*2009 Dec;14 (4):661-71.

25. Colao A, Peterssen S, Newell-Price J et al. A 12 month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366 (10):914-24.

26. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B; Management of Cushing Disease. *Nat Rev Endocrinol.*2011 May;7(5):279-89.

27. Fukushima S, Takahashi M, Yoneda C et al. A case of TSH producing adenoma treated with octreotide in combination with thiamazole for the control of TSH and thyroid hormones after trans-sphenoidal neurosurgery. *Endocr J.* 2011;58(6):485-90.

28. Snyder PJ, Johnson J, Muzyka R. Abnormal secretion of glycoprotein alfa-subunit and follicle-stimulating hormone (FSH) beta sub-unit in men with pituitary adenomas and FSH hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:579-84.

29. Lamberts SW, Hofland LJ. Future treatment strategies of aggressive pituitary tumors. *Pituitary.*2009;12(3):261-4.

30. Seilicovich A, Pisera D, Sciascia SA et al. Gene therapy for pituitary tumors. *Curr Gene Ther.*2005 Dec;5(6):559-72.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA: REVISIÓN Y ENFOQUE CLÍNICO

THYROID SUBCLINICAL DISEASE: REVIEW AND CLINICAL APPROACH

DR. CLAUDIO LIBERMAN G. (1), (2)

1. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.
2. Profesor Asociado, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Email: cliberma@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad tiroidea subclínica (ETS) es una condición asintomática de alta prevalencia que incluye el hipertiroidismo subclínico (HiperSC) y el hipotiroidismo subclínico (HipoSC). Ambas formas no tienen síntomas ni signos específicos y solamente pueden ser detectados mediante exámenes hormonales. Las causas más frecuentes de HiperSC son la enfermedad de Graves y el bocio multinodular. De HipoSC la causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto). El criterio diagnóstico para HiperSC es TSH sérica de ≤ 0.4 mU/L y valores normales de T4 total o libre. El criterio diagnóstico para HipoSC es TSH sérica de 4.5-10 mU/L junto con valores normales de T4 total o libre. Ambas se consideran más severas cuando los valores de TSH se alejan del valor normal: < 0.1 mU/L HiperSC y > 10 mU/L en HipoSC. En la ETS las alteraciones cardiovasculares son frecuentes, pero de distinta índole, así en el HiperSC hay mayor riesgo de arritmias supraventriculares mientras en el HipoSC hay un riesgo aumentado de dislipidemia y aterosclerosis. En este artículo se analizan los aspectos diagnósticos de la ETS, sus complicaciones y se propone un plan de manejo desde una perspectiva clínica.

Palabras clave: Enfermedad tiroidea subclínica, hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo subclínico, nivel TSH, complicaciones cardiovasculares, terapia clínica.

SUMMARY

Subclinical thyroid disease is a highly prevalent asymptomatic entity that includes subclinical hyperthyroidism and

subclinical hypothyroidism. Both forms lack of specific signs and symptoms and only can be detected by hormonal tests. The most frequent etiologies for subclinical hyperthyroidism are Graves' disease and multinodular goiter, and for subclinical hypothyroidism is Chronic autoimmune thyroiditis. Accepted diagnostic criteria for subclinical hyper and hypothyroidism are a TSH ≤ 0.4 mU/L with normal T3, T4 or FT4 and a TSH ≥ 4.5 mU/L with a normal T4 or FT4 respectively. Both conditions have frequent cardiovascular and metabolic complications such as supraventricular arrhythmia (subclinical hyperthyroidism) and hyperlipidemia with atherogenesis (subclinical hypothyroidism). Diagnostic criteria and abnormalities associated with this conditions are reviewed. In addition, a clinical treatment approach is proposed.

Key words: Subclinical thyroid disease, subclinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH levels, cardiovascular complications, clinical approach.

ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA (ETS)

Introducción

La ETS es un trastorno funcional de la glándula tiroidea de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes hormonales de laboratorio. Puede corresponder a una enfermedad tiroidea en su etapa inicial, manifestándose por concentraciones levemente alteradas de TSH y normales de T3 y T4 o T4 libre.

El rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5 mU/L. Estos valores corresponden a los encontrados en el 95% de la población general,

sin que ello signifique que el 5% restante tenga un trastorno o anormalidad tiroidea.

Aún hay muchas controversias en el diagnóstico y manejo de estas condiciones. Sin embargo, se han planteado algunas recomendaciones diagnósticas y terapéuticas válidas para ciertos grupos poblacionales. Los pacientes con **hipertiroidismo subclínico** (HiperSC) tienen niveles de TSH menores de 0.5 mU/L. En el **hipotiroidismo subclínico** (HipoSC) los niveles de TSH están entre 4.5-10 mU/L. A diferencia de las enfermedades clínicas o definitivas, en la ETS los niveles de hormonas tiroideas (T3, T4, T4 libre) son normales (1).

Lo anterior surge del hecho que los niveles séricos de TSH son más sensibles que los niveles de hormonas tiroideas para evaluar el grado de función de la glándula tiroidea.

Ambas formas subclínicas pueden acompañarse de diversas complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y cognitivas, y/o pueden evolucionar en un período variable (meses o años) y llegar a constituirse en una enfermedad tiroidea definitiva.

Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad tiroidea subclínica en nuestro país no ha sido estudiada.

En el laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad se analizaron 7.627 muestras de exámenes de personas sin antecedentes previos de enfermedad tiroidea, encontrándose 1.6% de TSH \leq 0.5 mU/L y 3.4% entre 5-10 mU/L. Estas cifras son comparables a las reportadas en estudios internacionales. En el Estudio de Salud Nacional y Encuesta de Salud Nutricional de Estados Unidos (NHANES III) (2) se reportó una TSH $<$ 0.4 mU/L en el 1.8 % de los casos. De este grupo solo el 0.7% presentaba niveles $<$ 0.1 mU/L (TSH suprimida); esto permite concluir que aproximadamente el 75% de los HiperSC tienen niveles de TSH entre 0.1-0.4 mU/L (2, 3).

El HipoSC tiene mayor prevalencia en países con ingesta elevada de yodo alcanzando a afectar al 4-9.5% de la población adulta (4). Esta cifra aumenta en la población de adultos mayores ($>$ 65 años) reportándose cifras de 8.2% en hombres y 16.9% en mujeres (5).

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HIPERSC)

Habitualmente estos pacientes no presentan síntomas ni signos de hipertiroidismo, aunque en algunos pueden detectarse aumentos de frecuencia cardíaca promedio en mediciones de 24 horas.

Según la causa se distinguen dos tipos:

- **Exógeno:** causado por administración excesiva de levotiroxina sódica (L-T4) en casos de tratamiento para bocio, supresión de TSH en el post operado de cáncer tiroideo o dosis de sustitución mayores a las requeridas en casos de hipotiroidismo.

- **Endógeno:** causado por las mismas condiciones que originan el hipertiroidismo clínico, es decir: la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico.

El HiperSC puede causar arritmias y/o insuficiencia cardíaca. En mayores de 60 años con TSH $<$ 0.1 mU/L (suprimida) se reporta 28% de incidencia de fibrilación auricular en comparación con 11% en pacientes con TSH entre 0.1-0.4 mU/L. Estos resultados demuestran que a menores concentraciones TSH mayores son los riesgos de arritmia (5).

Diagnóstico

El HiperSC debe sospecharse cuando TSH está bajo el rango inferior de normalidad ($<$ 0.4 mU/L) junto con niveles normales de hormonas tiroideas. Cuando los niveles de TSH están entre 0.1-0.4 mU/L se considera leve, si está bajo 0.1 mU/L se considera severo.

Sin embargo, no todos los casos de TSH bajo el límite normal corresponden a HiperSC. Existen otras condiciones (no tiroideas) que pueden causar disminución de los niveles de TSH. En Tabla 1 se muestran algunas de estas condiciones. Entre ellas, la enfermedad no tiroidea del paciente enfermo en que ocurre una disminución en el estímulo de TRH hipotalámico destinado a reducir los niveles de hormona tiroidea, y por ende del gasto energético, como forma de respuesta metabólica a la enfermedad grave sistémica. Una vez que el paciente supera la condición de gravedad, la TSH se normaliza e incluso puede sobrepasar el rango de normalidad dentro de las 2-4 semanas posteriores a la recuperación. Algunos fármacos como los corticoides y la dopamina pueden bajar los niveles de TSH y hacer sospechar erróneamente un hipertiroidismo.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA

TSH ELEVADO

- Fase posterior a enfermedad no - tiroidea severa
- Elevación nocturna de TSH
- Error de laboratorio
- Anticuerpos heterófilos
- Fármacos (metoclopropamida, domperidona)
- Resistencia a las hormonas tiroideas
- Obesidad severa

TSH SUBNORMAL

- Enfermedad no-tiroidea severa
- Hipotiroidismo central
- Fármacos (glucocorticoides, dopamina)
- Supresión post tratamiento de hipertiroidismo
- Interferencia de HCG en altas concentraciones
- Error de laboratorio
- Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o dopamina

Como se ha mencionado, las causas de HiperSC son las mismas del hipertiroidismo clínico o definitivo. En jóvenes la etiología más frecuente es la enfermedad de Graves. En pacientes mayores de 65 años predomina como etiología el bocio multinodular. El HiperSC también puede ser inducido por fármacos. Entre estos, la amiodarona, fármaco muy usado en el tratamiento de arritmias supraventriculares que tiene un alto contenido de yodo (6 mg de yodo por comprimido de 200 mg). Considerando que la recomendación de ingesta diaria de yodo en el adulto normal es aproximadamente 150-300 ug/día, cada comprimido de amiodarona aporta unas 20-40 veces la dosis diaria total de yodo. La tirotoxicosis secundaria a este fármaco ocurre en 1-23% de los pacientes que la utilizan, siendo muy frecuente el HiperSC (6). En algunos casos se debe a mayor secreción de hormona tiroidea en áreas autónomas de la glándula que son gatilladas por el aporte de yodo. En otros casos el fármaco induce una tiroiditis destructiva en pacientes sin patología tiroidea previa (7).

EFFECTOS SISTÉMICOS

Es importante considerar que tanto el HiperSC exógeno como endógeno, pueden provocar efectos cardiovasculares (8). Por otra parte, el riesgo de conversión a hipertiroidismo definitivo, aumenta significativamente cuando la TSH está suprimida (< 0.1 mU/L). En la Tabla 2 se muestran los riesgos de estas complicaciones de acuerdo a la edad del paciente y el nivel de TSH basal.

Sistema Cardiovascular

Se sabe que las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de eyección y la relajación ventricular diastólica. Estos efectos suelen estar presentes en el HiperSC, aunque en menor grado que en el hipertiroidismo definitivo. También se ha reportado aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (9). Los estudios demuestran mayor frecuencia de taquicardia, extrasístoles auriculares y ventriculares. En general las arritmias tienden a controlarse cuando se logra llevar al paciente al eutiroidismo (9).

En general los cambios observados son similares al hipertiroidismo definitivo, pero son más frecuentes en adultos mayores. Algunos trabajos han mostrado algunas alteraciones eco-cardiográficas en pacientes jó-

venes con HiperSC que tienden a ser más frecuentes en enfermedades de Graves de larga duración y con alto grado de supresión de TSH (10).

Tanto en el hipertiroidismo clínico como subclínico tienen mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica. En ambos se ha reportado hipercoagulabilidad, mayor tendencia a la trombosis y aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida (11, 12).

Un estudio reciente reportó aumento de la mortalidad en pacientes con HiperSC reportándose mayor riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa o por enfermedad cardiovascular en 1.3 (95% IC; 1.02-1.66) y 1.68 (1.02-2.76) respectivamente (13).

Los adultos mayores (>65 años) además de mayor arritmia tienen mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de morir por esta causa. Es probable que la presencia de una cardiopatía asociada, aumente aún más el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población. Por tal motivo se recomienda en este grupo un tratamiento precoz y efectivo del HiperSC.

Hueso y esqueleto

Las hormonas tiroideas aumentan la acción resorptiva del osteoclasto. En el hipertiroidismo definitivo el riesgo de osteoporosis y de fractura está aumentado. En mujeres postmenopáusicas con HiperSC endógeno se ha reportado una disminución de la densidad mineral ósea, especialmente a nivel del hueso cortical (región distal del radio). Sin embargo, esto no se ha objetivado en el hombre ni en mujeres premenopáusicas. Al parecer, el efecto resorptivo de las hormonas tiroideas se hace más evidente después de los 65 años. En una cohorte seguida por cuatro años, se observó un riesgo de fractura de cadera tres veces mayor y de fractura vertebral cuatro veces mayor cuando TSH estaba en rango <0.1 mU/L (14).

Tratamiento

El manejo del HiperSC debe ser indicado por un equipo multidisciplinario. Este debe incluir un endocrinólogo, un médico de medicina nuclear (si se va a usar yodo 131) y otros especialistas que correspondan a las complicaciones del paciente. En general se usa

TABLA 2. ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA: EVOLUCIÓN A ENFERMEDAD DEFINITIVA

ENFERMEDAD TIROIDEA	RANGO DE TSH (mIU/L)	ANORMALIDAD DE TSH	ENFERMEDAD TIROIDEA DEFINITIVA
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO LEVE	0.4 - 0.1	Rango subnormal	4.1-7.4 casos x 100 pacientes año (1)
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO SEVERO	0.09 - 0.01	Supresión	29.6 casos x 100 pacientes año (1)
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO LEVE	4.5 - 9.9	Elevación moderada	Con Anti TPO (-): 2.6% por año Con Anti TPO (+): 4.3% año (2,3)
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO SEVERO	10 - 20	Elevación severa	17.8-26.2% (4,5) (en mayores de 55 años)

(Ref. 34 - 38).

el yodo 131 para producir una ablación radioactiva de la glándula tiroidea. Los pacientes que tienen un bocio de gran tamaño (> 50 gr) o sospecha de neoplasia tiroidea deben ser tratados con cirugía. Las drogas antitiroideas pueden ser usadas, pero habitualmente sus efectos solo duran mientras se les utilice. Estas opciones deben ser evaluadas cuidadosamente de acuerdo a los riesgos y beneficios involucrados en cada caso.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HIPOSC)

Esta condición es considerada asintomática por la mayor parte de los autores, algunos estudios le han atribuido alteraciones clínicas como astenia, hipoacusia, dislipidemia y/o depresión. Sin embargo, no hay certeza de que estas asociaciones sean reales.

La historia natural del HipoSC en el adulto mayor ha sido recientemente analizada en el Estudio de Salud Cardiovascular de Estados Unidos (15). Los autores evaluaron 459 adultos mayores de 65 años con HipoSC, y los siguieron durante cuatro años (15). La función tiroidea fue evaluada a los 2 y 4 años, observándose que solo un 56% de los pacientes seguían con valores altos de TSH después de cuatro años de seguimiento. La normalización del examen ocurrió en el 46% de los pacientes con TSH basal entre 4.5 y 6.9 mU/L, en el 10% con valores entre 7 y 9.9 mU/L y 7% cuando éstos eran >10 mU/L (15).

Efectos cardiovasculares

El hipotiroidismo definitivo afecta la función y el metabolismo cardiovascular. En la actualidad se considera que estos efectos son producidos por la falta de hormona tiroidea a nivel de la célula miocárdica y pared vascular. Sin embargo, todavía hay controversias respecto a los efectos cardiovasculares del HipoSC. En cuanto a los lípidos, se han reportado cambios en los niveles de LDL, los que tienden a ser mayores que en sujetos eutiroideos (16). Por otra parte, se ha destacado el rol de las hormonas tiroideas en la fase diastólica de la contracción miocárdica, es decir aquella relacionada con la activación de la ATPasa dependiente de calcio (17). Las hormonas tiroideas activan sitios específicos del DNA nuclear estimulando la síntesis de RNA particular y de proteínas específicas del músculo cardíaco. La disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas puede alterar la función cardíaca normal (18). Las hormonas tiroideas también estimulan el sistema adrenérgico vascular a través de vías alternativas a las génicas (19, 20). Junto con lo anterior se han reportado efectos de estas hormonas en la adaptación a la isquemia cardíaca y en el proceso de remodelación post infarto. Esto puede explicar la mayor mortalidad que presentan los pacientes infartados cuando tienen niveles bajos de T3 (21).

El hipotiroidismo subclínico se asocia a trastornos cardíacos e incremento de la aterosclerosis. Una gran cantidad de estudios epidemiológicos muestran mayor riesgo de mortalidad cardiovascular tanto en hipotiroidismo clínico como subclínico (22, 23), pero no todos los estudios lo demuestran (25, 26).

Efectos en los lípidos

Varios trabajos han reportado niveles consistentemente elevados de colesterol total, LDL-C, apolipoproteína B, lipoproteína (a) y triglicéridos en pacientes con hipotiroidismo definitivo (27). En general estos cambios tienden a revertirse con la corrección del hipotiroidismo. Algunos pacientes siguen teniendo valores alterados y en ellos se debe sospechar una dislipidemia primaria concomitante. Por otra parte, la influencia del HipoSC en los niveles séricos de lípidos es menos evidente, pero los niveles de apolipoproteína B suelen estar aumentados (27) y algunos estudios también han demostrado elevación de los niveles de LDL-C (28). En la actualidad se acepta que el evento determinante en la elevación de LDL es una disminución de la síntesis proteica intracelular lo que lleva a una menor expresión del receptor de LDL (29). Con el tratamiento del HipoSC (L-T4) se revierte este proceso y bajan los niveles del LDL sérico.

En estudios experimentales se ha demostrado que la administración de T3 aumenta la expresión de genes relacionados con los canales de calcio, eleva la captación de O₂ y disminuye la resistencia vascular (30).

Una revisión actualizada concluye que no hay suficientes evidencias para apoyar o negar el rol patogénico del HipoSC en la dislipidemia asociada a esta condición (16).

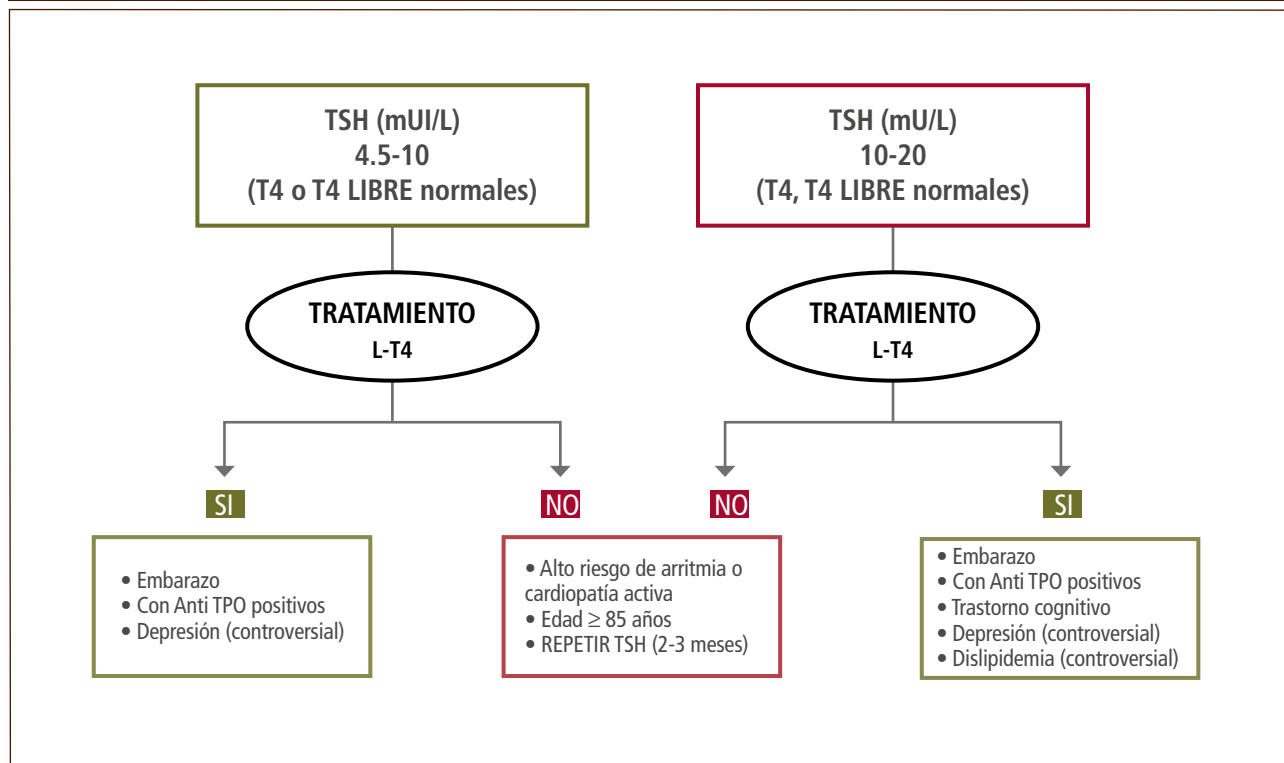
Manejo del HipoSC

La decisión de indicar un tratamiento con L-T4 es difícil y se recomienda que sea efectuada por un endocrinólogo. Estudios recientes han demostrado normalización espontánea de la TSH a los 2 a 4 años de observación en aproximadamente un tercio de los casos de TSH elevada. Cuando los valores iniciales de TSH son >6.9 mU/L, la probabilidad de normalización baja del 32% al 10%; si el paciente tiene anticuerpos anti TPO(+) la normalización de TSH es mucho menos frecuente (15).

Aún no hay consenso respecto a la conducta terapéutica en pacientes con HipoSC. Considerando las últimas publicaciones se propone un esquema de manejo que considera el valor inicial de TSH (Figura 2). Si este valor está entre 4.5 y 10 mU/L se considera que el HipoSC es leve y más frecuentemente transitorio; si está entre 10 y 20 se considera más severo y debe ser corregido con mayor frecuencia. De acuerdo a las últimas evidencias se recomienda iniciar L-T4 en pacientes embarazadas (primer trimestre) y en pacientes con anticuerpos anti TPO positivos. Hay controversia respecto a indicar esta terapia en pacientes con depresión: Al respecto hay una extensa literatura que apoya el uso de hormonas tiroideas para potenciar o acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos. En cuanto a síntomas neuropsicológicos inespecíficos que han sido asociados al HipoSC (Ej. alteraciones de memoria, concentración, ánimo) el tratamiento con levotiroxina no ha demostrado ser superior al placebo.

Se sugiere iniciar terapia con levotiroxina en dosis bajas (12.5-25 ug/día) para luego ajustarla.

FIGURA 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO EN EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO



Screening

Las recomendaciones actuales en general son contrarias al *screening* universal para HipoSC (31). Sin embargo, se recomienda un *screening* selectivo para ciertos grupos específicos como por ejemplo mujeres en edad reproductiva, sujetos con antecedentes familiares de hipotiroidismo, portadores de enfermedades autoinmunes (DM tipo 1, vitiligo, enfermedad celíaca), pacientes con depresión y adultos mayores (32, 33). Recientemente se publicó un estudio de *screening* en población

adultas normal demostrándose que el 95% de las personas tenían valores normales de TSH (0.35-5.5 mU/L). El 3.0% tenía valores levemente elevados (5.5-10 mU/L), el 0.7% valores >10 mU/L y el 1.2% tenía valores < 0.35 mU/L). Posteriormente se hizo un segundo examen de TSH a los cinco años observándose que el 62% de los pacientes con TSH inicial elevada se normalizaban y el 2.9% mantenía los niveles elevados o la elevaban aún más. Por otra parte el 50% de las TSH disminuidas (<0.35 mU/L) también normalizaban los niveles (34).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142-1154.
- Hollowell JG; Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroidantibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 87: 489-99.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Lee GP. The thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol* 2011; 96: 59-61.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.
- Panatalone KM et al; Approach to a low TSH level: patience is a virtue. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77: 803-811.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F and Braverman LE et al; The effects of amiodarona on the thyroid; *Endocrine Reviews* 2001; 22(2): 240-254.
- Flynn RW, Bonelle SR, Jung RT, Mac Donald TM, Morris AD, Leese

- GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-93.
9. Sgarbi JA, Villaca F, Garbelini B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 1672-77.
 10. Bondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and mid-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-4705.
 11. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-49.
 12. Dörr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. The association of thyroid function with carotid plaque burden and strokes in a population-based sample from a previous iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 145-52.
 13. Tseng FY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, Huang KC; Subclinical hypothyroidism is associated with increased risks for all-cause and cardiovascular mortality in adults; *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (8) 730-737.
 14. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-68.
 15. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly : the cardiovascular health study. *JCEM* 2012; 97(6): 1962-9.
 16. Pearce EN; Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Metab* 2012; 97 (2) 326-333.
 17. Kiss EG, Jakab EG and Edes IL. Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ. Res.* 1994; 75: 245-251.
 18. Mansourian AR. Metabolic pathways of tetraiodothyronine (T4) and triiodothyronine (T3) production by thyroid gland: A review of articles. *Pak. J. Biol. Sci.* 2010; 14:1-12.
 19. Ojamaa K, Klein I, Sabet A, and Steinberg SF. *Metabolism* 2000; 49: 275-279) on el sistema vascular (Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I and Sellke FW. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 734-738.
 20. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I and Sellke FW. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 734-738.
 21. Lervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M and Ripoli A. Low-T3 syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107: 708-713.
 22. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A and Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study. *Ann Intern. Med.* 2000; 132: 270-278.
 23. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E and Hida A. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
 24. Kventny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM and Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 232-238.
 25. Volzke HC, Schwahn C, Wallaschfski H and Dorr M. The association of thyroid dysfunction with all cause and circulatory mortality: Is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2421-2429.
 26. Dorr M, Voolzke H. Minerva Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 199-216.
 27. Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: Focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid* 2007; 17: 1075-1084.
 28. Biondi B and Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
 29. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 1003-1007.
 30. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SL and Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1822-1827.
 31. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291 (2): 228-238. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction. Washington, DC: Institute of Medicine. National Academies Press; April 14, 2003. <http://www.iom.edu/CMS/3809/4669/5921.aspx>. Accessed February 1, 2007.
 32. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction (published correction appears in *Arch Intern Med* 2001; 161 (2): 284. *Arch Intern Med* 2000; 160 (11): 1573-1575.
 33. Helfand M; US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140 (2): 128-141.
 34. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y and Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14): 1533-1538.
 35. Diez JJ et al; Analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009; 337: 225-32.
 36. Vanderpump MP et al; The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (1): 55-68.
 37. Diez JJ et al; Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-97.
 38. Parle JV et al; Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrin (Oxf)* 1991; 34: 77-83.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

INCIDENTALOMA TIROIDEO

THYROID INCIDENTALOMA

DR. DANIEL MAHANA B. (1)

1. Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: dmahana@clc.cl

RESUMEN

Los incidentalomas tiroideos son lesiones nodulares no sospechadas y descubiertas por algún estudio radiológico. La importancia clínica de una lesión nodular tiroidea, es su posibilidad de ser un cáncer. La prevalencia de nódulos tiroideos en adultos es alta, dado que en autopsias es de aproximadamente un 50% y en estudios ecotomográficos es variable y va de 20 a 76% (dependiendo de la población analizada). A pesar de la alta prevalencia de nódulos tiroideos, solo un 5-6% de ellos finalmente son un cáncer de la glándula. La ecotomografía tiroidea es el procedimiento de elección para el estudio de estos nódulos y permite seleccionar a aquellos pacientes que necesitarán una punción para una citología tiroidea con aguja fina, realizada a través de una ecotomografía. Este último método permite decidir qué pacientes tienen indicación quirúrgica, si muestra una citología sospechosa de cáncer. En la práctica clínica diaria, esto ha significado que menos pacientes llegan a una cirugía tiroidea.

Palabras clave: Incidentaloma tiroideo, ecotomografía tiroidea, citología tiroidea con aguja fina.

SUMMARY

Thyroid incidentalomas are nodular lesions unsuspected and discovered by a radiographic imaging. The clinical importance of a thyroid nodule is its risk of malignancy. The prevalence of nodular thyroid disease in adults is high and depends on

the method used to detect nodules, in autopsies is about 50% and in ultrasonographic examination is 20 to 76% and depends on the population analyzed. The prevalence of thyroid nodules is high, but only 5-6% of them are a thyroid cancer. Thyroid ultrasonography is the best method for evaluating these nodules and let us know wish patient needs a ultrasound-guided fine-needle aspiration. This last method help us to decide when a patient needs thyroid surgery, if the cytologic result is positive for thyroid malignancy. The main effect of this methodology, is that less patients with thyroid nodules require surgery.

Key words: Thyroid incidentaloma, thyroid ultrasonography, thyroid fine-needle aspiration.

INTRODUCCIÓN

Un incidentaloma tiroideo se define como una lesión nodular tiroidea no sospechada, inicialmente descubierta a través de un estudio radiológico en un paciente sin historia de enfermedad de esta glándula.

El hallazgo incidental de nódulos tiroideos se ha convertido en un tema importante de la medicina y de la endocrinología, básicamente por dos razones que son, el uso cada vez más frecuente de estudios de imágenes y la alta prevalencia de nódulos tiroideos en la población general.

Los incidentalomas tiroideos se detectan por el uso común de la ecotomografía (ET), el eco-doppler carotídeo, la tomografía axial computa-

rizada (TAC), la resonancia nuclear magnética (RNM) y más recientemente por la tomografía de emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-CT).

La importancia clínica de un nódulo tiroideo no es que pueda producir compresión local o disfunción tiroidea, sino que es la posibilidad de ser un cáncer de tiroides. El riesgo de cáncer de un nódulo detectado incidentalmente es similar al de un nódulo palpable; por lo anterior el tema central de esta revisión es el nódulo tiroideo y su importancia clínica. También se analizará la contribución de la ET de la glándula tiroidea, de la citología con aguja fina guiada por ET y el manejo clínico de los nódulos tiroideos.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Los nódulos tiroideos son comunes en la práctica clínica y sabemos que la prevalencia de ellos aumenta con la edad, en mujeres, cuando hay carencia de yodo y antecedentes de radiación local.

La prevalencia también depende del método empleado en la pesquisa. El método menos sensible para detectar nódulos tiroideos es la palpación, dado que solo pesquisa aquellos nódulos muy superficiales o de gran tamaño; de acuerdo a diversos estudios con este método la prevalencia es demasiado baja y es de 3% a 7% (1).

Los métodos que mejor reflejan la verdadera magnitud del problema son los estudios poblacionales con ET y los estudios de autopsia. Con respecto a la ET, se han realizado numerosos estudios con resultados muy diversos que dependen de la población estudiada (por ej. prevalencia muy alta en mujeres de edad avanzada), y que han mostrado prevalencias de 20% a 76% (2). En autopsias se ha encontrado que la prevalencia promedio es de 50% (3).

Durante los últimos años, se ha estado utilizando el PET-CT en el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer y se ha visto que aparecen incidentalomas tiroideos captantes en 2% a 3% de los estudios y que entre 27 a 42% de esos nódulos finalmente fueron cánceres tiroideos (4).

Como se dijo anteriormente, la importancia de los nódulos tiroideos es que un porcentaje de ellos son un cáncer de la glándula. Al respecto, la mayor parte de los estudios publicados han encontrado que existe cáncer en aproximadamente el 5-6% de todos los nódulos tiroideos, independiente del tamaño de ellos (5). Este dato es muy concordante con el hallazgo de cáncer tiroideo no conocido en alrededor del 5% de las autopsias (5).

La conclusión de los datos anteriormente señalados, es que la prevalencia de los nódulos tiroideos es muy alta y que un porcentaje muy bajo de ellos finalmente son cánceres de la glándula (con la excepción de los nódulos encontrados con PET-CT), por lo que no es razonable ni económicamente viable seguir estudiando a todos los pacientes, con examen citológico realizado con punción bajo ET. Necesariamente, se

debe seleccionar a los pacientes que requieran esta técnica, basados en criterio ecotomográficos que serán analizados más adelante.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL NÓDULO TIROIDEO

La mayoría de los pacientes se presentan con una masa tiroidea asintomática, descubierta por un médico en el examen físico o por el mismo paciente que nota una asimetría del cuello anterior (o una masa palpable), y lo que es más frecuente en la actualidad, que es el hallazgo de uno o varios nódulos tiroideos en algún estudio de imágenes del cuello.

En general, la historia y el examen físico tiene poca capacidad para predecir la presencia de un cáncer tiroideo; sin embargo hay algunos datos clínicos que deben ser considerados porque si están presentes, sugieren una mayor probabilidad de cáncer y estos son:

1. Historia de masa tiroidea de crecimiento rápido.
2. Historia de irradiación previa de cabeza y cuello.
3. Historia familiar de cáncer tiroideo o de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
4. Sexo masculino o edad inferior a 20 o superior de 70 años.
5. Hallazgo de un nódulo duro, adenopatía sospechosa y parálisis de las cuerdas vocales.

ECOTOMOGRAFÍA TIROIDEA (ET)

La ET es el mejor método de imágenes para estudiar la glándula tiroidea, dado que es un estudio no invasivo, relativamente barato, que es capaz de evaluar los cambios difusos del parénquima glandular, pesquisar nódulos tiroideos de hasta 2 mms, estudiar los tejidos adyacentes de la glándula y la presencia de ganglios sospechosos (6). Sabemos que este método entrega más detalles que el examen físico, que solo pone en evidencia a aquellos nódulos tiroideos grandes o muy superficiales.

Se debe recordar que la ET permite discriminar si un nódulo es sólido, quístico o mixto y que los quistes tiroideos simples no son sospechosos de cáncer.

A pesar de lo anteriormente comentado y dada la alta prevalencia de nódulos tiroideos pequeños en la población adulta (sin importancia clínica), no se recomienda utilizar este procedimiento para estudios masivos de detección de patología tiroidea en población general.

Por lo tanto, se recomienda realizar una ET en las siguientes condiciones:

- a. En un paciente con historia de irradiación de cuello.
- b. En un paciente con historia familiar de cáncer tiroideo o de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
- c. En un paciente con uno o varios nódulos tiroideos palpables.
- d. En un paciente con una adenopatía cervical no explicada.
- e. Si otro estudio de imagen sugiere la presencia de un nódulo tiroideo.

Hallazgos de la ET predictores de cáncer

No existe una característica única en la ET que distinga en forma absoluta entre un nódulo maligno o benigno; más bien es una combinación de hechos ecográficos los que pueden ser predictores de un cáncer (7).

El tamaño de un nódulo no sirve como elemento discriminador, dado que el cáncer tiroideo no es menos frecuente en nódulos menores de 10-15 mms. Se puede afirmar lo mismo con respecto al hecho de que el nódulo sea único o múltiple, dado que el riesgo de cáncer no es diferente en ambas condiciones.

En términos generales, es más probable que un nódulo tiroideo sea benigno si es hiperecogénico en la ET, ovalado (más ancho que alto), poco vascularizado y de bordes precisos o rodeado por un halo hipocogénico (Figura 1).

Los hallazgos en la ET que aumentan la probabilidad de un cáncer tiroideo son los siguientes (Figura 2):

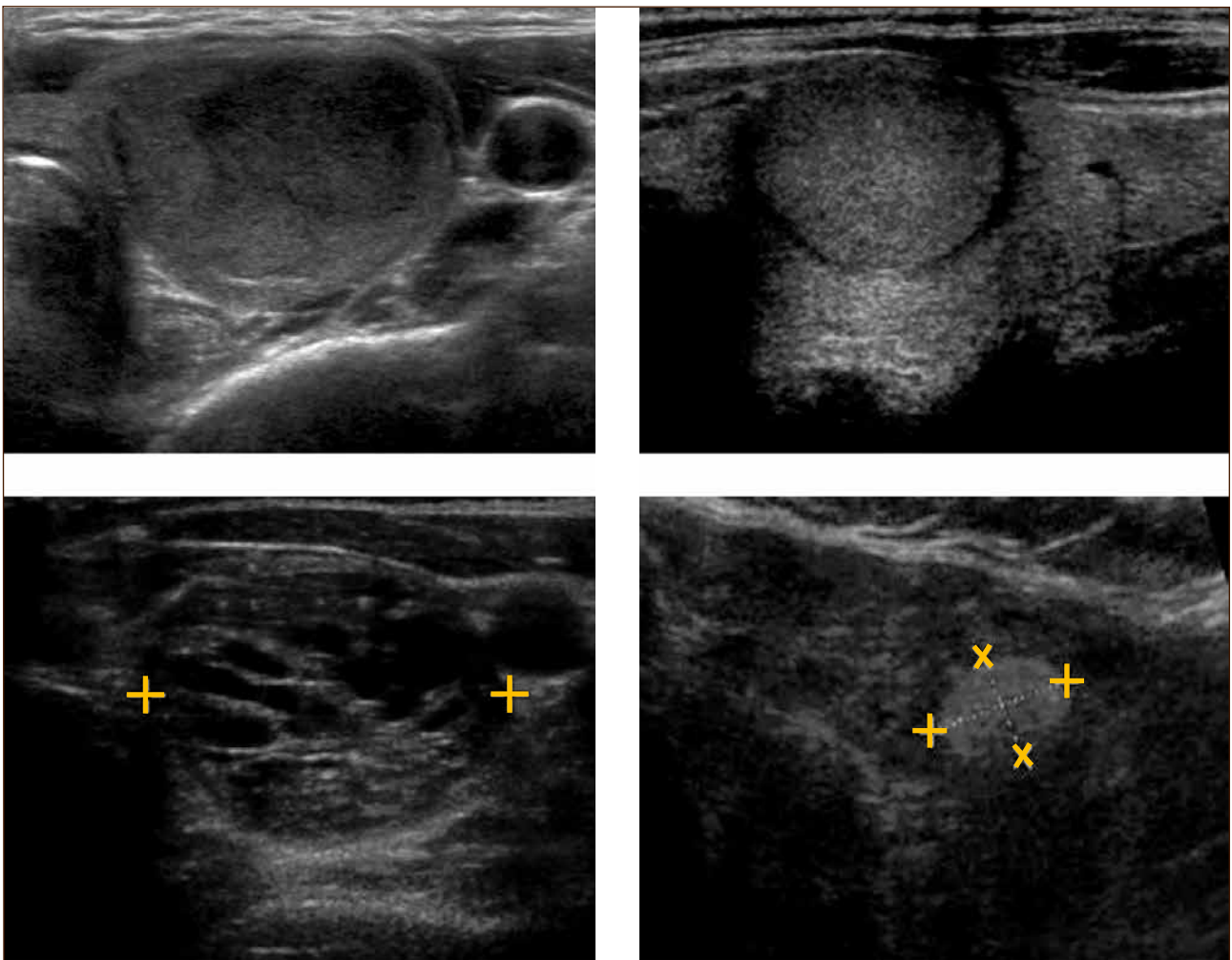
Microcalcificaciones en el interior de un nódulo tiroideo, son altamente sugerentes de cáncer. En la ET se ven como puntos hiperecogénicos sin sombra acústica posterior.

Nódulo hipocogénico de bordes irregulares. Si están presentes las dos condiciones, hay un aumento del riesgo de cáncer.

La forma del nódulo: si el nódulo es más alto (antero-posterior) que ancho (diámetro transversal), también aumenta la probabilidad de cáncer. La hipervascularización intranodal con disposición irregular, es un elemento que también puede sugerir la presencia de un cáncer.

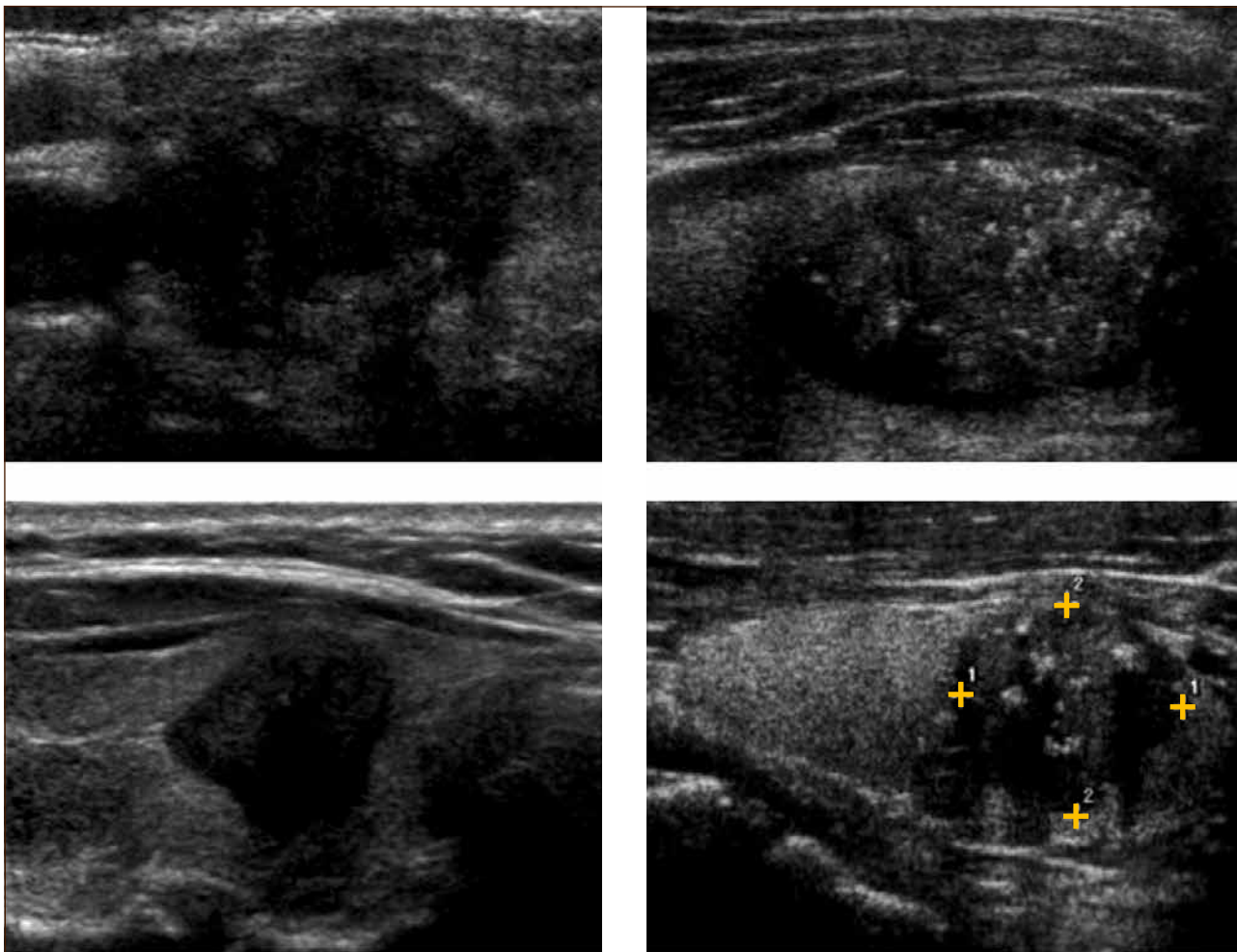
Adenopatía cervical sospechosa: si hay ganglios en el mismo lado de una lesión tiroidea nodular y si estos son redondos, sin hilio o con microcalcificaciones en su interior, hay una alta probabilidad de cáncer.

FIGURA 1. ECOTOMOGRAFÍA DE NÓDULO TIROIDEO



Nódulos tiroideos benignos. Arriba-izquierda: nódulo homogéneo; arriba-derecha: nódulo con halo hipocogénico alrededor; abajo-izquierda: nódulo con aspecto de esponja; abajo-derecha: nódulo hiperecogénico.

FIGURA 2. ECOTOMOGRAFÍA DE NÓDULOS TIROIDEOS MALIGNOS



Nódulos tiroideos malignos. Arriba-izquierda: nódulo de bordes irregulares; arriba-derecha: nódulo con microcalcificaciones múltiples; abajo-izquierda: nódulo más alto que ancho (todos con cáncer papilar).

CITOLOGÍA TIROIDEA CON AGUJA FINA (CTAF)

En la actualidad se considera que este procedimiento es el mejor para evaluar un nódulo tiroideo, al seleccionar a los pacientes que requieren ser sometidos a una cirugía tiroidea.

La CTAF se realiza a través de una punción guiada por una ET, lo que permite extraer una muestra para citología del sitio exacto que se desea estudiar. Se considera que la muestra es satisfactoria si contiene al menos seis grupos de células epiteliales tiroideas, conteniendo al menos 10 células en cada grupo (8).

Existe cierta controversia sobre cuales son las indicaciones para realizar la CTAF; la Asociación Americana de Tiroides ha estado promoviendo la idea de que debe prevalecer las características ecotomográficas de un nódulo por sobre el tamaño de este y sugiere puncionar los nódulos sospechosos en una ET mayores de 5-6 mms.

En nuestro medio y hasta la fecha, ha sido una práctica habitual indicar la CTAF en aquellos pacientes con nódulos tiroideos sólidos hipocogénicos igual o mayores de 10 mms y en nódulos entre 5 y 10 mms, que tengan algunas de las características en la ET que sugieran una mayor probabilidad de cáncer tiroideo.

Antes de describir los hallazgos citológicos de la CTAF se hará una breve reseña de los principales cánceres tiroideos, necesaria para poder interpretar adecuadamente los informes de este procedimiento (9):

El carcinoma papilar (CP) comprende cerca del 85% de los cánceres tiroideos y es el de mejor pronóstico. Las células tumorales se disponen alrededor de un centro fibrovascular, tiende a ser infiltrativo y puede haber uno o varios focos intratiroideos. Puede tener cuerpos de Psamoma, células con inclusiones intracelulares y los núcleos pueden mostrar pliegues. Algunos casos pueden tener áreas de diferenciación folicular (mixtos).

Las células de este tumor son positivas para tiroglobulina (Tg) y se disemina usualmente por vía linfática.

El cáncer folicular (CF) comprende el 10-15% de los cánceres tiroideos y su pronóstico de largo plazo es algo peor que el del CP. Está constituido por una capa sólida de células foliculares diferenciadas con una cápsula alrededor del tumor e invasión de ella y de los vasos sanguíneos. Esta invasión es lo que diferencia al CF de un adenoma folicular benigno. Se disemina por vía hematogena y linfática.

El carcinoma medular (CM) comprende aproximadamente el 5% de los cánceres tiroideos y se origina en las células C o parafoliculares de la tiroides. Está formado por una masa sólida de células con núcleos grandes y vesiculares. Hay mucha fibrosis y depósito de amiloide y sus células producen calcitonina y otros polipéptidos. La mayoría de los pacientes tienen metástasis en los ganglios del cuello y un porcentaje menor presentan metástasis en el mediastino, pulmones y hepáticas. El pronóstico del CM es claramente peor que el del CP o CF y tiene una mortalidad de 40-50% en 10-15 años.

El carcinoma anaplásico (CA) representa el 1% o menos de todos los cánceres tiroideos y está constituido por células indiferenciadas. Se presenta generalmente en mayores de 60 años y tiene una supervivencia de no más de 6 meses después del diagnóstico.

Los hallazgos citológicos de la CTAF se clasifican actualmente de acuerdo al llamado sistema BETHESDA. Este sistema se adoptó después de una conferencia de consenso del año 2007 del *National Cancer Institute* de EE.UU., sobre el modo de reportar los hallazgos citopatológicos en la CTAF. Esta conferencia recomendó comunicar los hallazgos en seis categorías diagnósticas, que son (10):

1.- No diagnóstica: en este caso lo aspirado no tiene células epiteliales tiroideas (o muy escasas) y no se puede realizar un diagnóstico. Se recomienda repetir el procedimiento.

2.- Benigna: es la citología más frecuente y generalmente se asocia a hiperplasia tiroidea, tiroiditis crónica o granulomatosa.

3.- Lesión folicular o atipia de significado incierta (5-15% de riesgo de cáncer): esta categoría incluye lesiones con atipias nucleares leves, patrón micro y macrofolicular mixto en proporción similar o con predominio microfolicular y lesiones con cambios oncocíticos. Dado que estos nódulos tienen un riesgo de cáncer relativamente bajo, se recomienda repetir la aspiración en seis meses y si persiste el mismo patrón, se debe considerar la cirugía.

4.- Neoplasia folicular (15-30% de riesgo de cáncer folicular): generalmente la muestra es hipercelular con disposición microfolicular y escaso coloide (o ausente). La mayoría de estas citologías pertenecen a nódulos con adenoma o carcinoma folicular. Se debe recordar que la diferencia entre ambos, es que en el carcinoma hay invasión de la cápsula del tumor y de los vasos sanguíneos, lo que solo se puede demostrar con la biopsia quirúrgica del nódulo.

5.- Sospecha de cáncer (60-75% de riesgo de cáncer): esta categoría incluye lesiones con algunos hechos sugerentes de cáncer, pero

los cambios no son definitivos o focales. La mayoría de estas lesiones son cánceres papilares.

6.- Maligna (97-99% de riesgo de cáncer): esta categoría comprende al cáncer papilar, medular, anaplásico y al linfoma tiroideo; pero dado que la mayoría de estas citologías son de nódulos con un cáncer papilar, se encuentran células dispuestas en láminas o papilas y anomalías nucleares clásicas como pliegues, inclusiones y hendiduras.

Los pacientes clasificados en las categorías 4, 5 y 6 deben ser enviados a cirugía tiroidea, por el alto riesgo de cáncer. A pesar de que los pacientes que tengan una lesión folicular o atipia de significado incierta, tienen un riesgo de cáncer más bajo, muchos de ellos finalmente van a ser sometidos a cirugía.

Desde que se realiza la CTAF, hemos visto que se ha mejorado la selección de aquellos pacientes que requieren una tiroidectomía. Por lo anterior, en el grupo de pacientes que finalmente son operados, ha habido un aumento considerable y esperado del diagnóstico de cáncer tiroideo, desde 15-20% de los pacientes operados antes de la época de la CTAF a aproximadamente 50-60% en la actualidad (11).

MARCADORES MOLECULARES

En los últimos años se han estado desarrollando diferentes marcadores moleculares que permitirían diferenciar un adenoma de un carcinoma folicular. A pesar de que la presencia de algunos de estos marcadores aumentan la probabilidad de carcinoma, existen falsos negativos, por lo que no se justifica cambiar el modo de decisión sobre una indicación quirúrgica en una CTAF indeterminada.

PAPEL DE LA CINTIGRAFÍA TIROIDEA

Este método se utiliza para determinar el estado funcional de un nódulo tiroideo y detecta áreas de autonomía dentro de la glándula (12).

Basado en el grado de captación del radioisótopo, los nódulos pueden ser clasificados como hiperfuncionantes (caliente) o hipofuncionantes (frío). Un nódulo tiroideo hiperfuncionante rara vez es maligno, lo que hace innecesario continuar con el estudio a través de una CTAF. Se debe sospechar que un nódulo es hiperfuncionante, si la TSH del paciente es baja (<0,3-0,4 uu/ml), lo que indica un hipertiroidismo clásico o subclínico.

La gran limitante de este estudio, es que la gran mayoría de las lesiones tiroideas son frías, por lo que no tiene ninguna capacidad de discriminar entre un nódulo benigno y cáncer. Además, si la lesión es menor de 1,0 a 1,5 cms, no será identificada con este método.

La cintigrafía tiroidea solo es útil en pacientes con un nódulo único con una TSH suprimida o en aquellos casos poco comunes de tiroides ectópico, como el tiroides sublingual y el estroma ovárico.

MANEJO GENERAL DEL NÓDULO TIROIDEO

Como se describió anteriormente, los pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de cáncer o citología indeterminada en la CTAF, son enviados a una tiroidectomía. Debe considerarse también la conducta quirúrgica en aquellos nódulos tiroideos de gran tamaño (> 5-6 cms), que generen síntomas locales y en aquellos de crecimiento rápido.

La mayoría de los nódulos tiroideos no necesitan un tratamiento específico, si la función tiroidea es normal o se ha excluido una neoplasia. Muchos de ellos son estables o de muy lento crecimiento, de tal manera que el seguimiento habitual consiste en un control cada año aproximadamente, con una determinación de TSH y tiroxina (o tiroxina libre) y una ET.

Ha sido una práctica habitual tratar a los pacientes con nódulos tiroideos con L- tiroxina, con el objetivo de frenar la TSH e intentar reducir el tamaño de los nódulos. Los estudios han demostrado que solo una proporción muy baja de nódulos se reducen bajo esta terapia (20-25%) y generalmente si ocurre, es en aquellos nódulos más pequeños.

Por otro lado, la terapia con L- tiroxina no está libre de efectos secundarios, dado que en la práctica genera un estado de hipertiroidismo subclínico, lo que aumenta en forma significativa la probabilidad de una fibrilación auricular y en las mujeres postmenopáusicas que toman la hormona tiroidea por años, puede haber una disminución de la masa ósea.

Basado en lo anteriormente expuesto, no se recomienda el uso rutinario de L- tiroxina para intentar disminuir de tamaño a los nódulos tiroideos de pacientes con función tiroidea normal (13).

Solo se recomienda esta terapia, si existe un hipotiroidismo o en pacientes jóvenes con nódulos tiroideos pequeños.

SÍNTESIS

Los nódulos tiroideos tienen una alta prevalencia en la población adulta y la mayoría de ellos son benignos. La ET es el procedimiento de elección para el estudio de estos nódulos, dado que permite seleccionar a aquellos pacientes que necesitarán una CTAF. Este último método es fundamental para decidir qué paciente va a requerir una cirugía de la glándula tiroidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.
2. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin N Am* 2008; 22: 901-911.
3. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1280.
4. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130: 941-946.
5. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 187-203.
6. Desser TS, Kanaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 18: 463-478.
7. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946.
8. Nam-Gaong IS, Kim HY, Gong G. Ultrasonography guided fine needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 21-28.
9. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloss RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL. Revised American Thyroid Association management guidelines for patient with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
10. Cibas E, Ali S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-665.
11. Hay ID, Thompson GB. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879-885.
12. Arnold JE, Pinsky S. Comparison of 99 mTc and 123 I for thyroid imaging. *J Nucl Med* 1976; 17: 261-266.
13. Levine RA. Current guidelines for the management of thyroid nodules. *Endocr Prac* 2012; 18: 596-599.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.



Logrando el equilibrio tiroideo



Eutirox tiene 11 presentaciones para los requerimientos de cada paciente

Para mayor información contáctese con nuestro Contact Center 56-2- 2340 0740 o visítenos en www.merck.cl

TRASTORNOS TIROIDEOS EN EL EMBARAZO

THYROID DISORDERS IN PREGNANCY

DRA. M. SOLEDAD HIDALGO V. (1)

1. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: shidalgov@gmail.com

RESUMEN

Los trastornos tiroideos que ocurren durante el embarazo son frecuentes y pueden provocar efectos negativos tanto para la madre como para el feto, siendo por lo tanto de suma importancia un diagnóstico correcto y precoz para realizar una terapia efectiva que reduce en forma importante los riesgos. El conocimiento de los cambios fisiológicos que ocurren en la tiroides de la embarazada, así como los diferentes valores de TSH y T4 con respecto a la mujer no embarazada nos ayudará a no cometer errores al momento de diagnosticar un hipotiroidismo o un hipertiroidismo. Debemos además tener en cuenta que la tiroides puede verse afectada hasta un año post parto y que los nódulos detectados durante este período deben manejarse en forma similar a una paciente no embarazada, tratando en lo posible de posponer la intervención quirúrgica.

Palabras clave: Embarazo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, complicaciones del embarazo, función tiroidea.

SUMMARY

Thyroid disorders that occur during pregnancy are common and can cause negative effects for both the mother and the fetus, therefore it is important to make an early and correct diagnosis in order to do an effective therapy that significantly reduces the risks. Knowledge of the physiological changes that occur in the thyroid of the pregnant woman and the

different values of TSH and T4 regarding non pregnant ones help us avoid mistakes while diagnosing hypothyroidism or hyperthyroidism. We must also consider that the thyroid can be affected up to one year postpartum and nodules detected during this period should be handled similarly to a non pregnant patient trying to postpone the surgery if possible.

Key words: Pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism, pregnancy complications, thyroid function.

INTRODUCCIÓN

La patología tiroidea es frecuente en el embarazo, con cifras de prevalencia que dependen de los valores hormonales normales utilizados como referencia y de las poblaciones estudiadas. Es importante su detección y tratamiento precoz ya que su omisión puede tener consecuencias negativas tanto para la madre como el feto. Existe en estos momentos controversia mundial acerca de la necesidad de realizar estudio hormonal tiroideo como rutina en las embarazadas. En las últimas guías clínicas entregadas por la Sociedad Americana de Tiroides (1) los expertos sugieren realizar TSH y T4 libre a toda mujer embarazada con factores de riesgo (Tabla 1), pero no en forma universal ya que no habría suficiente evidencia como para avalarlo. Los que apoyan incluir estos exámenes a toda embarazada en su primer control prenatal se basan en trabajos que muestran que al estudiar sólo a la población con factores de riesgo se pierde entre un 30 y 80% de las mujeres que requieren tratamiento (2-4). Siendo la medición de TSH barata y accesible en todo el país me parece que debería realizarse en toda embarazada para descartar pa-

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO QUE HACEN NECESARIO PEDIR TSH EN ETAPA TEMPRANA DEL EMBARAZO

1-	Historia personal de patología tiroidea
2-	Historia familiar de patología tiroidea
3-	Edad > 30 años
4-	Clínica de disfunción tiroidea
5-	Bocio al examen físico
6-	Diabetes tipo I u otra enfermedad autoinmune
7-	Antecedente de aborto u parto prematuro
8-	Antecedente de irradiación de cabeza o cuello
9-	Antecedente de anticuerpos anti TPO positivos
10-	Antecedente de infertilidad
11-	Uso de Amiodarona, Litio o administración reciente de medio de contraste yodado
12-	IMC > 40 kg/m ²
13-	Residente en áreas de consumo deficiente en yodo, moderado o severo

tología tiroidea, que es lo que se sugiere también en la recientemente aparecida guía AUGÉ, para diagnóstico y manejo del hipotiroidismo en mayores de 15 años (www.minsal.cl).

Antes de entrar en la patología propiamente tal hay algunas condiciones fisiológicas que ocurren en la tiroides de la embarazada que es necesario revisar para interpretar los exámenes tiroideos correctamente y comprender mejor las diferentes patologías que ocurren en esta etapa de la vida.

CAMBIOS TIROIDEOS NORMALES EN EL EMBARAZO

El alza en los niveles plasmáticos de estrógeno que ocurre normalmente durante el embarazo provoca un aumento de la TBG (proteína transportadora de hormonas tiroideas) lo que en un primer momento causa una disminución de las hormonas tiroideas seguido de un estímulo positivo sobre la glándula que la hace aumentar la producción de Tiroxina y finalmente se traduce en un incremento de los valores de T4 y T3 totales, siendo T4 total 1,5 veces mayor al de una mujer no embarazada (5). Como sabemos, la gran mayoría de las hormonas tiroideas circulan unidas a esta proteína, y sólo alrededor de un 1% lo hace en forma libre (T4 libre y T3 libre). Las hormonas libres son las que se unen a receptores, entran en la célula y provocan cambios, ellas no se ven afectadas por este incremento de la TBG, manteniendo los valores normales similares a la mujer no embarazada. Lo que cambia es la fracción unida a proteína, que se mantiene como reserva. Esta adaptación no sucede en poblaciones con baja ingesta de yodo y en tiroides con alguna patología previa, como tiroiditis de Hashimoto, pues en estos casos la glándula no es capaz de responder a la mayor demanda de producción hormonal y lleva a una deficiencia en la secreción.

También ocurre un aumento del metabolismo periférico de las hormonas y del yodo lo que habitualmente no crea problemas en una población como la nuestra en la que no hay deficiencia. Este fenómeno también determina un aumento en la síntesis de hormonas (6).

La secreción de Beta hCG que ocurre desde muy temprano en el embarazo interfiere en la función tiroidea, ya que es una glicoproteína muy similar a TSH y es capaz de unirse a los receptores de ésta y provocar un estímulo a la glándula que normalmente se traduce en un nivel menor de TSH y en raras ocasiones puede provocar también alza de T4. Por este motivo se han adaptado sus valores de TSH a niveles mínimos más bajos que el clásico 0.4 mIU/L sobre todo en el primer trimestre del embarazo, luego estos suben un poco durante el segundo trimestre y más aún en el último trimestre. Hay varios trabajos que muestran esto y la mayoría coincide en que el valor máximo de TSH en el primer trimestre llegaría hasta 2.5 mIU/L (1, 7).

Los cambios que ocurren en la TSH son en espejo con respecto a los de la Beta hCG, es decir mientras una sube la otra baja en forma muy similar (6). El máximo nivel de Beta hCG se evidencia entre las 8 y las 10 semanas y luego baja llegando a niveles que se mantienen a partir de la segunda mitad del embarazo; lo mismo sucede en forma inversa con la TSH. En pacientes que presentan un alza muy importante de Beta hCG el valor de TSH puede ser muy bajo, incluso suprimido (8).

En resumen, por diferentes factores que ocurren normalmente en el embarazo: aumento de TBG, estímulo por Beta hCG y aumento del metabolismo hormonal y del yodo, la tiroides es estimulada a una mayor producción hormonal.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es la patología tiroidea más frecuente en la población y también en la embarazada, pudiendo presentarse entre un 0.3 a 2.5% de ellas. Este puede ser clínico, (TSH elevada y T4 libre baja) o subclínico (TSH elevada, menor de 10 mIU/L, con T4 libre normal). La diferenciación es importante ya que la mayoría de los estudios muestran un claro efecto negativo tanto para la embarazada como para el feto cuando se trata de un hipotiroidismo clínico (1, 9 - 11) en cuanto al subclínico todavía hay mucha controversia al respecto.

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO

Ocurre entre un 0.3 a un 0.7% de las embarazadas. En Chile un 0.6% (12). La principal causa en países sin deficiencia de yodo como el nuestro, es la tiroiditis crónica de Hashimoto, enfermedad autoinmune de alta frecuencia mundial. Esta patología es de origen genético, se caracteriza por infiltración linfocitaria y habitualmente cursa con anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPO) elevados. Otras etiologías frecuentes son el hipotiroidismo post tiroidectomía o uso de radioyodo.

Si el hipotiroidismo no está bien tratado puede tener consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto, tales como aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, hipertensión arterial, muerte fetal y bajo peso de nacimiento (9 -11). Además como es sabido, la hormona tiroidea es fundamental en el desarrollo neurocognitivo del niño, consecuentemente si falta, puede llevar a trastornos de aprendizaje y menor coeficiente intelectual (13). La tiroides fetal es capaz de secretar hormonas tiroideas alrededor de la semana 12 de la gestación, sin embargo no produce una cantidad suficiente hasta después de las 20 semanas (14) y su producción es adecuada sólo a las 36 semanas. Esto hace que durante la primera mitad del embarazo y especialmente en el primer trimestre el feto dependa exclusivamente del aporte materno para mantener un nivel hormonal adecuado, lo que justifica el diagnóstico temprano de esta patología (13,14).

En una paciente diagnosticada como hipotiroidea durante el embarazo se debe comenzar de inmediato el tratamiento con dosis de Levotiroxina suficientes para llegar a una TSH menor de 2.5 mIU/L en el primer y segundo trimestres y menor de 3.0 mIU/L en el tercer trimestre (1, 15, 16). Sin embargo lo más probable es que la embarazada hipotiroidea ya se conozca y esté en tratamiento, en cuyo caso nuestra labor estará dirigida a adecuar las dosis según sus necesidades actuales. Como ya se dijo, durante el embarazo hay un aumento del estímulo sobre la tiroides para provocar una mayor producción hormonal, lo que ocurre sin ningún problema en una tiroides sana, pero nuestras pacientes hipotiroideas no son capaces de incrementar la síntesis de T4 y T3 por lo cual es necesario aumentar la dosis de Levotiroxina la mayoría de las veces y lo recomendado es un 30 a 50% de la dosis previa durante la semana 4 a 6 de embarazo (17). Habitualmente las pacientes que tienen una tiroiditis crónica requieren una menor dosis que aquellas que han recibido yodo radiactivo o tiene antecedente de tiroidectomía (18). Los controles se deben realizar cada cuatro semanas cuando se hace algún cambio y cada seis a ocho semanas si el medicamento se mantiene estable, hasta el final del embarazo y luego controlar en el post parto ya que algunas vuelven a requerir una menor dosis.

Lo ideal es la pesquisa precoz, en etapa temprana de la gestación o antes de ella en el caso de estar programada, en pacientes con factores de riesgo. En las que ya están en tratamiento explicarles la importancia de mantener un nivel hormonal adecuado para el correcto desarrollo del feto y para evitar complicaciones del embarazo.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Ocurre en un 2 a 2.5% de las embarazadas. En Chile un 35% de las embarazadas tiene hipotiroidismo subclínico (12). Las causas de esta diferencia con respecto a otras poblaciones está en estudio. La etiología más frecuente es nuevamente la Tiroiditis crónica de Hashimoto y en estas pacientes se ha descrito también una mayor tasa de complicaciones materno fetales como aborto y parto prematuro (9, 10, 19). Sin embargo no hay datos categóricos sobre algún efecto deletéreo en el desarro-

llo cerebral del feto. La indicación de tratamiento según la Asociación Americana de Tiroides sería sólo en caso de presentar anticuerpos anti TPO positivos (1). Si no se tratan, deben seguirse con TSH y T4 libre cada 4 semanas hasta la semana 20 y luego en forma menos seguida, por la posibilidad de presentar hipotiroidismo clínico. Este planteamiento no es común a todos los especialistas y algunos están a favor del uso de Levotiroxina (20, 21)

ANTICUERPOS ANTI TPO POSITIVOS

El porcentaje de mujeres en edad reproductiva que tienen anticuerpos anti TPO positivos es entre el 8 y el 20%. En Chile, 9.4% (12). Se sabe que un 20% o más de estas tendrán un alza en la TSH a lo largo del embarazo e incluso algunas pueden desarrollar un hipotiroidismo clínico (22, 23). Además, 30 a 50% tiene la posibilidad de hacer una tiroiditis post parto. Por otro lado hay varios estudios que han descrito una mayor tasa de abortos en pacientes con estos anticuerpos positivos (24, 25), no así con anticuerpos anti tiroglobulina. En el año 2006 Negro et. al. (23) demostraron una disminución significativa del riesgo de aborto en mujeres eutiroideas (TSH y T4L normales) con anticuerpos positivos tratadas con Levotiroxina, sin embargo esto no ha sido reproducido, por lo cual no está indicado en las guías de manejo de la mujer embarazada con patología tiroidea de la Asociación Americana de Tiroides (1). Lo que sí se sugiere es el control seriado de la TSH en forma mensual durante la primera mitad del embarazo y al menos una vez entre la semana 26 y 32. Sin embargo otros reportes en la literatura recomiendan en estos casos la suplementación (20).

Se desconoce a través de qué mecanismo ocurre el daño mediado por anticuerpos en pacientes eutiroideas, pero se cree que su presencia sería un marcador de disfunción tiroidea o de alteración inmunológica.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo se presenta en el embarazo con una mucho menor frecuencia que el hipotiroidismo, entre un 0.1 y un 1% (0.4% el clínico y 0.6% el subclínico). Las causas de hipertiroidismo clínico (TSH baja con hormonas tiroideas elevadas) son las mismas que ocurren en la población no embarazada, siendo la Enfermedad de Graves la más frecuente (85% de los casos) y se suman causas específicas del embarazo, que son las dadas por un aumento de la hCG y que pueden llegar a comprometer hasta un 11% de los embarazos, como ocurre con la tirototoxicosis gestacional transitoria (TGT) en China (11, 26). Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre estas dos, ya que el manejo y el pronóstico es totalmente diferente. El cuadro clínico no siempre es fácil de reconocer ya que las pacientes tienen síntomas que habitualmente se presentan en el embarazo como son las palpitaciones, intolerancia al calor, sudoración excesiva y ansiedad. Debe sospecharse cuando no hay un alza de peso esperada o hay baja de peso en presencia de apetito conservado, falta de fuerzas de predominio proximal o se constata al examen físico bocio o signos oculares

TIROTOXICOSIS GESTACIONAL TRANSITORIA (TGT)

Cuadro de hipertiroidismo transitorio, habitualmente bioquímico, debido al alza de hCG que ocurre entre la semana 4 y 10 del embarazo, pudiendo extenderse hasta la semana 20 (1, 6, 11). La prevalencia es muy variable y depende de la población estudiada y probablemente de la etapa de la gestación en que se tomaron las muestras. (0,1 a 11%). Al ser el cuadro transitorio y muchas veces leve (sólo 33% tienen niveles de FT4 elevados) las pacientes son asintomáticas. En la mayoría de los embarazos, el alza de hCG es menor y dura unos pocos días, por lo cual no es detectada.

Existe una correlación inversa entre los valores de hCG y hormonas tiroideas. Cuando la hCG es mayor a 200.000 UI/L un 67% tiene TSH suprimida y 33% FT4 elevada y si hCG es mayor a 400.000 UI/L, TSH se suprime en un 100% y FT4 sube en un 80%. En casos en que este valor sea muy alto se debe pensar en causas menos frecuentes de hipertiroidismo como el embarazo gemelar o molar (27).

Es importante hacer el diagnóstico diferencial de TGT de otras causas de hipertiroidismo que ocurren durante el embarazo, especialmente Enfermedad de Graves. Habitualmente la TGT no provoca morbilidad y se encuentra como una TSH suprimida en un embarazo normal, la paciente no presenta síntomas. La mayoría de las veces no requiere de terapia específica. En casos muy severos puede usarse beta bloqueo. Sólo excepcionalmente dura más allá de la semana 20 a 22.

La hiperemesis gravídica y la enfermedad del trofoblasto (8), son cuadros que ocurren en menos del 1% de los embarazos y habitualmente se presentan con altos niveles de hCG y con hipertiroidismo de laboratorio y muchas veces clínico

ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES

La enfermedad de Graves puede tener serias consecuencias en la embarazada y el feto (28 - 30), como son: parto prematuro, aborto, recién nacido de bajo peso, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo neonatal y tormenta tiroideas. La detección oportuna y una terapia adecuada, tenderán a disminuir los problemas tanto del feto como de la madre. El hipertiroidismo subclínico, es decir TSH suprimida con niveles de T4 Libre normal, no afecta el curso del embarazo y no requiere de terapia (1)

La Enfermedad de Graves puede presentarse de diversas maneras en el embarazo: como una paciente conocida estando en tratamiento, tratada previamente y actualmente eutiroidea o hipotiroidea, o como una paciente recientemente diagnosticada. En este último caso es cuando es más difícil de diferenciar de la TGT, pero pueden ayudarnos la presencia de bocio y oftalmopatía. Si estos no están presentes los TRAb (anticuerpos anti receptor de TSH) nos darán la clave. Estos deben pedirse al comienzo del embarazo ya que después tienden a remitir.

El curso del Graves en el embarazo es variable, sin embargo puede presentar una exacerbación en el primer trimestre, probablemente dado por el aumento de la hCG que se suma a la acción de los TRAb.

Posteriormente tiende a remitir por un estado de tolerancia inmunológica y se agrava en el post parto cuando este fenómeno desaparece (1, 5, 11). También es posible desarrollar esta enfermedad post parto (hasta 1 año), lo que no es infrecuente, alrededor de un 20% de las mujeres con Enfermedad de Graves en edad reproductiva la desarrollan en esta etapa, en cuyo caso la diferenciación con tiroiditis post parto es difícil.

La terapia de elección en la embarazada con Enfermedad de Graves es médica (1, 31, 32). La terapia con yodo radioactivo está contraindicada durante el embarazo. En aquellos casos en que se use en forma inadvertida, no provoca daño en la tiroides fetal si es antes de las 12 semanas de vida intrauterina, fecha en la cual la tiroides empieza a funcionar, pero si es posterior a esta fecha se produce un hipotiroidismo fetal y daño neurológico como consecuencia. La cirugía se usa sólo en pocas pacientes, aquellas con serios efectos adversos a medicamentos, pacientes que no cumplen con las indicaciones de terapia y se encuentran muy descompensadas o con un bocio compresivo. Idealmente se hace en el segundo trimestre del embarazo para evitar el posible daño fetal en el primer trimestre o el mayor riesgo de parto prematuro que se desencadena en el tercer trimestre.

Las drogas con las que contamos en Chile para el manejo del hipertiroidismo son el Propiltiouracilo (PTU) y el Metimazol (MMI), ambas actúan de forma similar bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas y su cinética no se ve alterada con el embarazo (33). Ambas cruzan la placenta y pueden actuar en la tiroides fetal provocando inhibición de su función, bocio e hipotiroidismo fetal transitorio. Su principal diferencia es que PTU bloquea el paso de T4 a T3 además de las otras acciones anti tiroideas ya descritas, tiene una vida media más corta por lo cual debe administrarse cada 8 horas y tiene mayor riesgo de hepatitis fulminante.

La FDA recientemente ha advertido limitar su uso a favor del MMI, a excepción del primer trimestre del embarazo, ya que con PTU no se ha descrito teratogénesis en cambio con MMI hay varios reportes que lo asocian con diferentes malformaciones: aplasia cutis y embriopatía por MMI que consta de atresia de coanas o esofágica y facies dismórfica. Por esta razón se sugiere iniciar PTU en el primer trimestre del embarazo y luego cambiarlo a MMI desde el segundo trimestre en adelante, para disminuir el riesgo de daño hepático (1).

El objetivo de la terapia es evitar las complicaciones maternas y fetales, lo que se logra con una T4L en el rango normal alto (1, 34), aunque la TSH esté suprimida, ya que en la embarazada tanto las hormonas tiroideas como los anticuerpos anti receptor de TSH y las drogas anti tiroideas cruzan la placenta pudiendo causar hipertiroidismo fetal, si hay un exceso de hormonas tiroideas o de anticuerpos y también hipotiroidismo si lo que predomina son los anti tiroideos. Lo habitual es comenzar con una dosis de PTU entre 150 y 300 mg al día repartido en tres dosis. Una vez controlada la tirotoxicosis es posible disminuir las dosis y en un 30% de las pacientes se suspenden al final del embarazo por mejoría del hipertiroidismo ya que hay una disminución de los títulos de

anticuerpos. Los controles clínicos y de laboratorio deben realizarse en forma mensual para ajustar dosis (1).

El uso de Propanolol para disminuir los síntomas adrenérgicos es posible en dosis de 20 a 40 mg cada 6 a 8 horas durante un tiempo limitado para evitar complicaciones como retardo del crecimiento IU, bradicardia fetal o hipoglicemia neonatal (1).

En cuanto a la lactancia, se ha demostrado que el uso de dosis moderadas (PTU <300 MMI<20) de anti tiroideos no provocan daño en el RN. El uso de MMI durante la lactancia ha demostrado ser seguro además en el seguimiento a largo plazo de los niños (35), los cuales no han mostrado diferencias en cuanto a CI a lo largo de los años. Se recomienda ingerir el medicamento inmediatamente después de dar pecho, en dosis divididas, idealmente usar MMI por el riesgo de mayor daño hepático dado por el PTU.

ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR DE TSH

Como ya hemos mencionado el nivel de estos anticuerpos es alto en un comienzo y tiende a disminuir y a veces desaparece a lo largo del embarazo. Hay que tener en cuenta que no sólo las pacientes hipertiroideas activas presentan niveles elevados de TRAb, sino también aquellas que han sido tratadas previamente por un hipertiroidismo secundario a una Enfermedad de Graves, ya sea quirúrgicamente o mediante I 131. Tener presente los niveles de estos anticuerpos es importante, porque como ya vimos, pasan a través de la placenta y pueden afectar al feto, después de la semana 10 a 12 del embarazo, cuando la tiroides fetal comienza a funcionar, provocando hipertiroidismo fetal o neonatal. La afección del feto dependerá del equilibrio que exista entre las drogas anti tiroideas y el nivel de anticuerpos sobre su tiroides. En el año 1998 fueron publicadas, por Laurberg (36), las guías para la medición de TRAb durante el embarazo y hasta ahora no han cambiado. En ellas se sugiere medir títulos de anticuerpos al menos una vez durante el embarazo a toda mujer con Enfermedad de Graves activa o anteriormente tratada con terapia ablativa, no importando el nivel hormonal que la paciente tenga al momento del embarazo. Debe medirse en el último trimestre, alrededor de la semana 26. Si los niveles son mayores de 50% con respecto al valor normal hay una alta probabilidad de hipertiroidismo neonatal. Es importante conocer este dato para poner en antecedente al equipo pediátrico puesto que las drogas anti tiroideas desaparecen rápidamente de la circulación del recién nacido mientras que los anticuerpos se eliminan en forma muy lenta lo que puede provocar un hipertiroidismo durante las primeras semanas después de nacido.

TIROIDITIS POST PARTO

Se define como la ocurrencia de enfermedad tiroidea durante el primer año posterior al parto, excluyendo la enfermedad de Graves, en pacientes sin patología tiroidea previa (36, 37). Su causa es autoinmune y se supone que ocurre como un período de rebote de la inmunidad luego de la disminución que ésta presenta durante la gestación. Ocurre como a un 5% de las mujeres post parto, pero si éstas tienen

anticuerpos anti tiroideos positivos, anti TPO o anti Tiroglobulina, en el primer trimestre del embarazo, la frecuencia sube a entre 30 y 50%. También es más probable en mujeres con otras enfermedades autoinmunes como Diabetes tipo I (37).

El cuadro clínico es el clásico de una tiroiditis, con una fase hipertiroidea seguido de una hipotiroidea, pero sólo un mínimo de las pacientes se presentan de esta forma (22%), la mayoría hace sólo la fase hipotiroidea (48%) y el resto sólo la hipertiroidea (30%). Habitualmente es una enfermedad autolimitada pero un 20% de las pacientes quedan con Hipotiroidismo en forma definitiva. De las que mejoran, un 70% repite el cuadro de tiroiditis luego de otro embarazo (37).

Generalmente las manifestaciones clínicas son leves, de manera que hay que sospecharla para hacer el diagnóstico (37, 38). El hipertiroidismo cuando está presente muchas veces pasa desapercibido o puede manifestarse por palpitations, irritabilidad, intolerancia al calor y cansancio, todo lo que puede fácilmente explicarse en una puerpera reciente. La fase hipotiroidea suele ser más sintomática y se presenta con intolerancia al frío, pérdida de memoria y falta de fuerzas.

El tratamiento de la tiroiditis post parto depende de la sintomatología (1). En la fase hipertiroidea las drogas anti tiroideas no tienen indicación ya que se trata de un proceso de destrucción glandular. Sólo se indica beta bloqueo en caso de necesidad en dosis bajas y por el menor tiempo posible. Una vez finalizado el hipertiroidismo se debe controlar con TSH cada dos meses durante el primer año post parto o en caso de clínica sugerente de hipotiroidismo. Si la TSH está elevada debe iniciarse terapia con Levotiroxina en forma inmediata en caso de sintomatología evidente, lactancia o deseo de un nuevo embarazo en el corto plazo, de lo contrario se repite el examen para ver evolución en un mes y según esto se decide uso de Levotiroxina.

NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

El manejo del nódulo tiroideo recientemente encontrado en una embarazada no debería diferir a lo publicado en las guías de manejo del nódulo tiroideo por la ATA (*American Thyroid Association*) (39), sin embargo hay algunas consideraciones especiales. Se ha sugerido que el cáncer de tiroides sería más frecuente durante el embarazo, pero esto no es claro pues está basado en estudios retrospectivos y con población seleccionada. También hay controversia acerca de la mayor agresividad de un cáncer diferenciado de tiroides encontrado en el embarazo o post parto, pero la mayoría de los trabajos publicados muestran que no habría un peor pronóstico en recidiva o recaída (40), teniendo en cuenta que los estudios son retrospectivos, sin grupo control o muy pequeños. Actualmente se sugiere evaluar mediante una cuidadosa historia clínica, examen físico, TSH y ecotomografía de tiroides y si tomando en cuenta estos parámetros el nódulo es de bajo riesgo, se puede posponer la punción con aguja fina hasta después del parto si es que ésta está indicada (1). De todas formas se deberá seguir la evolución de el nódulo mediante ultrasonido y si éste crece más de un 50% o aparecen adenopatías

sospechosas la biopsia deberá realizarse antes del parto. Si la biopsia es positiva o sospechosa para cáncer diferenciado de tiroides se podrá esperar hasta el post parto para realizar la cirugía, a menos que exista presencia de metástasis linfáticas o crecimiento rápido del tumor, en

cuyo caso se planificará idealmente la tiroidectomía durante el segundo trimestre del embarazo, que es cuando hay una menor posibilidad de complicaciones materno fetales. Si fuera necesario usar terapia con yodo radioactivo, se deberá esperar hasta después del parto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. 2011. *Thyroid*; 21: 1-45.
2. Wang W, Teng W, Shan Z et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimestre of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 263–268.
3. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; 163 645–650.
4. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:203–207.
5. Budenhofer B, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, Toth B. Thyroid (dys) function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287:1–7.
6. Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocr Rev* 1997; 404-433
7. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the firsttrimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44–E48.
8. Hershman J. Human Chorionic Gonadotropin and the Thyroid: Hyperemesis Gravidarum and Trophoblastic Tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-657.
9. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid* 2002; 1: 63-68.
10. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden J, Davies T, Scholl T. The Thyroid and Pregnancy: A Novel Risk Factor for Very Preterm Delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351-357.
11. Krassas G, Poppe K and Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr. Rev.* 2010; 31:702-755.
12. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Margozzini P, Solari S, Lyng T, et al. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. *Rev Méd Chile*; 140: 1401-1406.
13. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549–555.
14. Burrow G, Fisher D and Larsen R. Maternal and Fetal Thyroid Function. *N Engl. J Med* 1994; 331 (16): 1072-1078.
15. Negro R. Thyroid Dysfunction and Pregnancy: Where Are We Five Years Later? *J Clin Endocrinol Metab*; 2012; 97(8):2629–2631.
16. Mandel S, Spencer C, Hollowell J. Are Detection and Treatment of Thyroid Insufficiency in Pregnancy Feasible? *Thyroid* 2005; 15: 44-53.
17. Alexander E, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer G, and Larsen P. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351:241-9.
18. Loh J, Wartofsky L, Jonklaas J, and Burman K. The Magnitude of Increased Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Pregnant Women Depends upon the Etiology of the Hypothyroidism. *Thyroid* 2009; 19(3): 269-275.
19. Biondi B and Cooper D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131, 2008.
20. Negro R. Thyroid Dysfunction and Pregnancy: Where Are We Five Years Later?. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2629–2631.
21. Gronowski A, Haddow J, Kilpatrick S, Lazarus J, and Negro R. Thyroid Function during Pregnancy: Who and How Should We Screen? *Clin Chem* 2012; 58: (10) 1397–1401.
22. Glinoe D, Riahi M, Grün JP and Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-209.
23. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa M, Dazzi D, and Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–2591.
24. Männistö T, Väräsma`ki M, Pouta A, Hartikainen A, Ruokonen A, Marja H, et al. Perinatal Outcome of Children Born to Mothers with Thyroid Dysfunction or Antibodies: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 772–779, 2009.
25. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D and Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort Studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 455–464.
26. Yeo CP, Khoo DH, Eng PH, Tan HK, Yo SL, Jacob E. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:391–398.
27. Carrasco C, Cotorás J. Hipertiroidismo gestacional: análisis a propósito de un caso asociado a mola. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 303-6.
28. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R and Refetoff S. Fetal Loss Associated With Excess Thyroid Hormone Exposure. *JAMA.* 2004;292:691-695.
29. Millar L, Wing D, Leung A, Koonings P, Montoro M, and Mestman J. Low Birth Weight and Preeclampsia in Pregnancies Complicated by

Hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84:946-9.

30. Luewan S, Chakkabut P, and Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:243–247.

31. Peter Laurberg, Claire Bournaud¹, Jesper Karmisholt and Jacques Orgiazzi. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1–8.

32. Fereidoun Azizi and Atieh Amouzegar Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 871-876.

33. Cooper D. Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8):3474–3481.

34. Casey B, Dashe j, Wells E, McIntire D, Leveno K, and Cunningham F. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337–41.

35. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, and Hedayatil M. Thyroid Function and Intellectual Development of Infants Nursed by Mothers Taking Methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3233–3238

36. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M and Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinology* 1998; 139: 584–586.

37. Stagnaro-Green A. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 334–342.

38. Roti E and Degli Uberti E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146: 275–279.

39. Cooper D, (Chair), Doherty G, Haugen R, Kloos T, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.

40. Moosa M and Mazzaferri E. Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Diagnosed in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2862–2866.

TRASTORNOS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

ADRENAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

DRA. VERÓNICA ARAYA Q. (1)

1. Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: varaya@clc.cl

RESUMEN

Los trastornos de la glándula suprarrenal son variados debido a las características histológicas y funcionales que ésta presenta y debido a su baja frecuencia no se cuenta con una amplia información epidemiológica.

En este capítulo se revisará el cuadro clínico del síndrome de Cushing, los exámenes recomendados en las últimas guías de práctica clínica para su diagnóstico, el diagnóstico diferencial de causas las ACTH dependientes e independientes, métodos de imágenes recomendados y opciones terapéuticas.

En la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison revisaremos el cuadro clínico, etiología más frecuente y la utilidad y limitaciones de los exámenes diagnósticos y terapias disponibles.

Finalmente, se revisarán algunos aspectos de un problema que se ha hecho cada vez más frecuente debido a la mejor calidad técnica de los exámenes de imágenes, los incidentalomas suprarrenales.

Palabras clave: Trastornos adrenales, Síndrome Cushing, enfermedad de Addison, incidentaloma.

SUMMARY

Adrenal disorders are diverse due to its histological and functional features. Because of their low frequency do not

have a large epidemiological information.

In this chapter we focus on the clinical features of Cushing's syndrome, the tests recommended in the current clinical guidelines for diagnosis, differential diagnosis of ACTH dependent and independent causes, imaging methods and recommended therapeutic options.

In primary adrenal insufficiency or Addison's disease we review clinical aspects, some etiologic aspects and, utility and limitations of diagnostic tests and therapies.

Finally, we review some aspects of a problem that has become increasingly common due to improved technical quality of imaging methods, the adrenal incidentalomas.

Key words: Adrenal disorders, Cushing syndrome, Addison disease, incidentaloma.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la glándula suprarrenal son variados debido a las características histológicas y funcionales que ésta presenta. La corteza suprarrenal es la encargada de la función esteroideogénica. La zona más interna, que corresponde a la reticulosa es donde se sintetizan los andrógenos suprarrenales; en la zona fascicular, se sintetizan los glucocorticoides y, en la zona más externa que es la glomerulosa, se sintetizan los mineralocorticoides. Las zonas reticulosa y fascicular responden al estímulo de la corticotropina hipofisiaria (ACTH) en cambio, la zona

glomerulosa prácticamente no expresa al receptor de ACTH y su estímulo principal es la angiotensina. La medula suprarrenal, formada por células cromafines, sintetiza catecolaminas y, al igual que el sistema simpático, es capaz de responder al estrés.

En cada una de estas zonas se expresan o manifiestan diferentes tipos de patologías que pueden determinar hiper o hipofunción, hiperplasia o tumores, llevando a cuadros clínicos específicos para cada una.

La baja frecuencia con que se manifiestan estas patologías, ha dificultado el contar con datos epidemiológicos amplios. Se cuenta con la información de grandes centros de referencia extranjeros a los que se hará mención al desarrollar cada cuadro pero, a la fecha no contamos con registros nacionales.

Este capítulo revisará el hiper cortisolismo y su cuadro clínico, el síndrome de Cushing (SC) y a la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison. También nos referiremos a las implicancias clínicas del incidentaloma suprarrenal.

1.- SÍNDROME DE CUSHING (SC)

Corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas y las complicaciones metabólicas derivadas del exceso de cortisol en los tejidos.

Se puede dividir en exógeno o iatrogénico, por el uso de corticoterapia en altas dosis por tiempo prolongado o, endógeno, debido al aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales.

Para el SC endógeno se ha estimado una incidencia en población europea de 2-3 casos por millón de habitantes, predominando en el sexo femenino (1).

Desde el punto de vista clínico los pacientes con síndrome de Cushing (SC) pueden presentar un cuadro bien característico, siendo algunas de las manifestaciones más específicas que otras (Tabla 1). Pacientes obesos pueden tener un fenotipo similar y son algunos hallazgos como: plétora facial, miopatía proximal o estrías rojo oscuro de más de 1 cm de ancho, las que hacen más probable el diagnóstico.

También se pueden encontrar alteraciones en exámenes del laboratorio general: aneosinofilia, linfopenia, elevación de la glicemia (intolerancia a glucosa o diabetes), dislipidemia (hipertrigliceridemia) e hipokalemia.

1.1.-Exámenes confirmatorios del diagnóstico de síndrome de Cushing:

Una vez establecida la sospecha clínica de SC, se debe confirmar la existencia de un hiper cortisolismo por medio de exámenes bioquímicos. Los exámenes recomendados en las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología (*Endocrine Society*) son: cortisol libre en orina de 24 horas (CLU), test de supresión con 1 mg de dexametasona a las 23 h (test de Nugent) y cortisol salival nocturno (2).

Cortisol libre urinario: A diferencia de la determinación de cortisol en plasma o suero, que mide el cortisol unido a la *cortisol binding globulin* (CBG), proteína transportadora de cortisol, el CLU consiste en la determina-

ción del cortisol libre de su proteína ligante. Algunas series han establecido hasta una sensibilidad de 100% y especificidad de 98%, pero hay que considerar que hasta un 15% de los SC puede tener al menos 1 determinación dentro del rango normal, por lo cual, es aconsejable en los casos con alta sospecha clínica, realizar al menos 2 mediciones en muestras de orina recolectadas en días distintos. Es categórico de SC el hallazgo de un CLU aumentado dos o más veces sobre el límite superior del rango normal, el cual dependerá de la técnica o kit utilizado en cada laboratorio.

Al interpretar el resultado del CLU se debe tener en cuenta el volumen urinario. Volúmenes sobre 4 litros, pueden dar valores falsamente elevados. Debido a que la mayoría del cortisol filtrado es metabolizado o reabsorbido, una ingestión de líquidos aumentada determina un mayor volumen urinario, lo que puede reducir la fracción de cortisol que es metabolizado. Lo inverso ocurre con volúmenes urinarios bajos o en la IRC. Siempre se debe medir creatinina en la misma muestra para asegurarse que la recolección de orina fue completa.

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

INESPECÍFICAS

- Obesidad abdominal.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos neuropsiquiátricos: depresión o psicosis.
- Acné e hirsutismo, consecuencias de la activación de la unidad pilosebácea por el glucocorticoide.
- Alteraciones menstruales: oligomenorrea o amenorrea, por la supresión del eje gonadal por el hiper cortisolismo.

MENOS INESPECÍFICAS

- Acúmulo de grasa en dorso alto y en los huecos supraclaviculares.
- Hiperpigmentación de pliegues y superficies extensoras en los pacientes en que existe un marcado aumento de ACTH.
- Osteopenia u osteoporosis.

ESPECÍFICAS

- Cara redonda y pletórica.
- Atrofia muscular y miopatía proximal.
- Piel fina y atrófica, equimosis espontáneas.
- Estrías violáceas, anchas (>1 cm) en abdomen, tórax y extremidades.

El test de Nugent consiste en la medición de cortisol plasmático a la mañana siguiente de una dosis de dexametasona de 1 mg administrada a las 23 h. La dexametasona es un corticoide sintético de acción prolongada, que es metabolizada por la citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que no es detectada por los métodos de laboratorio que miden cortisol. Tradicionalmente el punto de corte entre la normalidad y el hipercortisolismo era 5 µg/dl pero, algunos SC pueden suprimir bajo este nivel, determinando un porcentaje no despreciable de falsos negativos. En la reunión de expertos para un consenso en el diagnóstico de síndrome de Cushing del año 2003, se propuso utilizar como punto de corte 1.8 µg/dl, para aumentar la sensibilidad del test (3).

Como se mencionó anteriormente, la técnica de determinación de cortisol en sangre, mide el unido a la CBG, por lo tanto, al interpretar el examen se debe descartar condiciones que la aumentan como por ejemplo: uso de estrógenos, anticonceptivos orales y embarazo, que pueden determinar un falso positivo.

Otra situación que puede llevar a un resultado erróneo en el test de Nugent, es el uso de drogas que aumentan el metabolismo de la dexametasona, por aumento de la actividad de la CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, pioglitazona y algunos agonistas serotoninérgicos: citalopram y buspirona) (4).

Cortisol salival nocturno (23 horas): en condiciones normales el cortisol alcanza su valor más alto alrededor de las 8 AM y su valor más bajo cercano a la medianoche (ritmo circadiano).

El cortisol matinal ha demostrado tener poca utilidad en el diagnóstico del SC ya que, aproximadamente un 60% de ellos pueden presentar un valor dentro del rango normal por lo tanto esta determinación no se recomienda (2, 3). En el hipercortisolismo endógeno de cualquier etiología, el cortisol de las 23h se encuentra elevado. El inconveniente para esta medición, es que, el paciente debería estar en una condición libre de estrés al momento de la toma de muestra. Para solucionar este problema, desde hace algún tiempo se introdujo el uso de la medición del cortisol en saliva, lo que permite realizar el examen sin que el paciente salga de su casa y además, tiene la ventaja que mide el cortisol libre de la proteína transportadora. Por otra parte, el cortisol permanece estable en la muestra de saliva hasta por una semana, lo que facilita su entrega al laboratorio (5, 6). Esta determinación ha sido propuesta como el examen de *screening* para el diagnóstico de SC. Un valor de cortisol >8.6 nmol/L se considera como diagnóstico probable (3). Sin embargo, esta determinación puede tener variaciones dependiendo de la técnica utilizada y de la población estudiada por lo tanto, cada laboratorio debería establecer el rango normal (7). En nuestro país, esta determinación no está implementada de rutina en todos los centros.

El test de Liddle o test de supresión con dosis bajas de dexametasona, se puede utilizar cuando hay inconsistencias entre los resultados del cortisol libre urinario y el test de Nugent. Consiste en la administración de una dosis de dexametasona de 0.5 mg cada 6 horas durante dos días.

Se debe realizar una recolección de orina de 24h previo al inicio de la dexametasona y otra al segundo día. Un valor menor de 36 µg /24h se observa en sujetos normales. El inconveniente de esta prueba es que sólo alcanza alrededor de un 55% de sensibilidad para discriminar entre sujetos normales y con S. de Cushing. Utilizando la medición de cortisol en suero 6 horas después de la última dosis de dexametasona, la sensibilidad aumenta sobre 90% aplicando el punto de corte de 1.8 µg/dl (8). Es poco recomendable su uso como test diagnóstico de primera línea (9).

Cuando dos pruebas se encuentran alteradas, el diagnóstico de SC es seguro y el paciente debe ser derivado al especialista para realizar el estudio etiológico. Cuando la clínica es sugerente pero, sólo una prueba está alterada, se habla de *pseudocushing*. Estos casos corresponden a sujetos que tienen una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal pero, no un hipercortisolismo autónomo. Generalmente corresponden a pacientes con patología psiquiátrica como depresión o alcoholismo entre otras. Estos casos también deben ser derivados al especialista para confirmar o descartar el diagnóstico de SC.

1.2.- Diagnóstico etiológico

El SC endógeno se puede clasificar en ACTH dependiente y ACTH independiente (Tabla 2).

TABLA 2. CAUSAS DE SINDROME DE CUSHING Y FRECUENCIA RELATIVA

ACTH dependiente
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisiario productor de ACTH o enfermedad de Cushing (75%). • Tumores productores de ACTH: pulmón, timo, páncreas, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma (~ 10%)
ACTH independiente:
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma suprarrenal (~ 15%) • Carcinoma suprarrenal (<1%) • Hiperplasia suprarrenal bilateral micro o macronodular (<1%)

Aunque la causa más frecuente es la hipofisiaria o enfermedad de Cushing (EC), que corresponde aproximadamente a un 75% de los casos, siempre se debe realizar el estudio que se detalla a continuación antes de solicitar los estudios de imágenes.

La determinación de ACTH plasmática en una muestra matinal permite orientarse a una causa ACTH independiente o suprarrenal, en que se encontrarán valores normales bajos o suprimidos o, ACTH dependiente, en los cuales se encontrará aumentada o, inapropiadamente normal para el nivel de hipercortisolismo.

Cuando se sospecha una causa ACTH dependiente se debería aplicar test funcionales que permitan discriminar entre una EC y un tumor productor de ACTH ectópico.

Los test que han mostrado utilidad en el diagnóstico diferencial son: la supresión con dosis altas de dexametasona y la prueba de estimulación con un secretagogo de ACTH.

En el test de Tyrrel o, supresión con 8 mg de dexametasona administrada a las 23h, los casos con EC presentan una supresión del cortisol plasmático de más del 50% respecto del valor basal, porque los corticosteroides tumorales conservan la capacidad de suprimir con dosis altas de corticoides. Sin embargo, se ha observado que algunos casos de ACTH ectópico pueden suprimir por lo que recomendamos que no sea utilizada como único test diagnóstico (10).

Para el test de estimulación se recomienda el uso de factor liberador de corticotropina (CRH). En EC se observa un aumento de la ACTH y del cortisol como respuesta al estímulo, lo que no se observa en el caso del tumor ectópico productor de ACTH que, habitualmente no expresa el receptor para CRH.

Algunos autores han utilizado como alternativa de estímulo la vasopresina, o su análogo desmopresina (DDAVP), por su mayor disponibilidad y menor costo que el CRH. El receptor V3 también es expresado por los corticosteroides determinando respuesta de ACTH frente a este estímulo. Sin embargo, aún no hay consenso para su utilización en el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente (2).

La cateterización de senos petrosos con medición de ACTH central y periférica, está indicado para diferenciar entre ACTH ectópico y de causa hipofisaria, cuando las pruebas funcionales o las imágenes no son concluyentes por lo que se reserva para casos especiales.

En la última década, algunos autores han propuesto no utilizar las pruebas funcionales, porque han encontrado un porcentaje no despreciable de falsos positivos y negativos y recomiendan directamente realizar una resonancia nuclear magnética (RNM) de silla turca y, si esta es negativa o dudosa, realizar un cateterismo de senos petrosos (11, 12). Sin embargo, no lo recomendamos porque hay que considerar que hasta en un 10% de las RNM pueden encontrarse incidentalomas hipofisarios y que, para el cateterismo de senos petrosos se requiere de infraestructura, personal especializado y además, tiene un elevado costo, sobre todo en nuestro medio. Por lo tanto, es de resorte del especialista solicitar e interpretar las pruebas funcionales que orienten a la causa del SC ACTH dependiente, para luego solicitar los exámenes de imágenes precisos y evitar errores terapéuticos.

1.3.- Métodos Radiológicos:

En el caso que los test funcionales confirmen la sospecha de una EC, el examen indicado es la RNM de silla turca con contraste, que permite detectar adenomas pequeños.

En el caso que la sospecha de la etiología sea una localización suprarrenal, los exámenes utilizados son la tomografía computada de abdomen o la

RNM de suprarrenales. La TAC de abdomen con contraste y cortes finos a nivel de la suprarrenal continúa siendo un examen sensible y de menor costo.

Cuando se sospecha un tumor productor de ACTH ectópico, se debe indicar en primer lugar una tomografía computada de tórax por ser ésta la ubicación más frecuente de estos tumores (carcinomas de células pequeñas, carcinoides bronquiales o de timo). En los casos en que no se logra localizar el tumor o hay sospecha de diseminación, está indicado realizar una tomografía por emisión de positrones (PET).

1.4.- Tratamiento

En el SC de cualquier etiología el tratamiento inicial es quirúrgico.

La mayoría de los casos de EC corresponden a un microadenoma y la indicación es una resección transesfenoidal del tumor (RTE). El éxito quirúrgico varía en las distintas series entre 50-90%, dependiendo del tamaño del adenoma y de la experiencia del equipo quirúrgico. En los casos no curados otras alternativas terapéuticas son la radioterapia o la suprarrenalectomía bilateral (12).

Recientemente se aprobó el uso de Pasireotide, un análogo de somatostatina, para el tratamiento de la EC cuando no hay curación después de la cirugía o, ésta está contraindicada (13).

Los tumores suprarrenales son mayoritariamente benignos y en estos casos está indicada una suprarrenalectomía unilateral, a diferencia de la hiperplasia nodular en que se debe realizar una suprarrenalectomía bilateral.

En el carcinoma suprarrenal con extensión regional o a distancia, se pueden utilizar terapias antiglucocorticoides (aminoglutetimida, ketoconazol, Mifepristone (RU486), mitotane). La aminoglutetimida y el ketoconazol actúan bloqueando enzimas citocromo p450 de la vía de síntesis del cortisol. Después de un tiempo de uso se puede observar un aumento de los niveles de cortisol debido a la disminución de la supresión de la ACTH, que comienza a estimular nuevamente a la suprarrenal. El RU-486 es una droga anti-progestacional que, a altas dosis, compete con los glucocorticoides por la unión a su receptor, bloqueando su acción. También se ha aprobado su uso en EC fundamentalmente cuando se asocia a diabetes de difícil manejo. (14)

El mitotane es un compuesto órgano clorado derivado del DDT, con efecto adrenolítico. Actúa a nivel mitocondrial, llevando a la destrucción de las mitocondrias y necrosis de las células de la corteza produciendo una suprarrenalectomía médica. Actualmente, es la terapia coadyuvante recomendada para el carcinoma suprarrenal (15).

En los tumores ectópicos que pueden ser identificados, que son resecables y que no tienen metástasis, su extirpación suele ser curativa pero, en los casos en que no es localizable o, existe diseminación, estaría indicada la suprarrenalectomía bilateral, para evitar la progresión de las complicaciones derivadas del exceso de cortisol. Las terapias antiglucocorticoides también pueden ser utilizadas en estos casos. El uso de análogos de somatostatina (Sandostatina), está indicada cuando se observa captación en el octreoscan, lo que indica presencia de receptores (12).

1.5.- Pronóstico

El pronóstico del SC depende de un diagnóstico precoz y correcto y de la aplicación de una terapia adecuada. El hipercortisolismo crónico determina un deterioro en la calidad de vida y elevada morbi-mortalidad derivada de complicaciones metabólicas, eventos cardiovasculares, infecciones, fracturas patológicas y trastornos psiquiátricos de difícil tratamiento (14).

2.- INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA O ENFERMEDAD DE ADDISON

En la insuficiencia suprarrenal primaria, se produce una falla en la producción de todas las hormonas esteroidales, a diferencia de la insuficiencia suprarrenal secundaria en que sólo ocurre déficit de cortisol por la falta del estímulo de ACTH. Es más frecuente en mujeres, en la cuarta década de la vida. La prevalencia es 100 casos/millón y la incidencia, 5,5 casos/millón, a diferencia de la secundaria que es más frecuente en mujeres, en la sexta década de la vida y con una prevalencia de 250 casos/millón (16).

El cuadro clínico se caracteriza por signos y síntomas inespecíficos como baja de peso, dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea, síntomas de hipoglicemia e hipotensión ortostática que, habitualmente se asocian a otros bien característicos como hiperpigmentación de piel, pliegues y mucosas, melano plaquias, astenia y avidez por la sal. En la mujer, el déficit de andrógenos puede determinar disminución de fuerza, disminución del vello pubiano y axilar y, disminución de libido.

Las causas de insuficiencia suprarrenal primaria se presentan en la Tabla 3. La etiología más frecuente en la actualidad es la autoinmune (90%). En diversos estudios se ha descrito que más de la mitad de los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal autoinmune pueden llegar a desarrollar un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, en el cual se asocian enfermedad de Addison, tiroiditis crónica y en alrededor del 50% de los casos, diabetes tipo 1. Se ha descrito que la enfermedad de Addison puede preceder hasta en 20 años a la aparición del compromiso poliglandular. Por otra parte, en pacientes con diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune o enfermedad de Graves, se debería buscar dirigidamente los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal y también, frente a la presencia de manifestaciones extra endocrinas de autoinmunidad como vitiligo, enfermedad celiaca o anemia perniciosa (17).

2.1.- Diagnóstico de laboratorio

En los exámenes generales hay algunos hallazgos que pueden orientar al diagnóstico, sobre todo si se asocian a la clínica: eosinofilia, hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia sin hiperfosfemia, hipoglicemia.

La medición de cortisol basal suele no ser un parámetro útil, salvo cuando se encuentra bajo 3 µg/dl o, bajo 15 µg/dl en una situación de estrés importante, estos valores son altamente sugerentes de falla suprarrenal. La gran mayoría de los casos en etapas iniciales pueden presentar niveles dentro del rango normal o normal bajo, lo que puede llevar a omitir el diagnóstico. Como ya se mencionó para el estudio del SC, al

interpretar el cortisol en sangre, se debe considerar los factores que aumentan la CBG. Por esto, la medición de ACTH plasmática, también se debe realizar frente a la sospecha de insuficiencia suprarrenal ya que, en la insuficiencia primaria establecida estará por sobre el rango normal. También permite establecer si se trata de una insuficiencia primaria o secundaria (18, 19).

Aunque el patrón de oro para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es la falta de elevación del cortisol después de inducir una hipoglicemia con insulina, por los riesgos asociados, esta prueba prácticamente no se utiliza y se acepta a la prueba de estimulación con 250 µg de ACTH de acción rápida (cosintropina, Synacthen®), como método de confirmación diagnóstica. Esta prueba se debería aplicar cada vez que los valores de cortisol matinal descienden bajo la media del rango normal (18). La respuesta máxima a los 30 minutos del estímulo, varía en sujetos normales entre 18.5 y 23 µg/dl, existiendo diferencias según el sexo y el método utilizado para medir el cortisol (20). El punto de corte de cortisol más utilizado en la actualidad es 18 µg/dl a los 30 minutos post estímulo (19).

En nuestro medio, en algunos centros se utiliza la estimulación con ACTH de depósito. La prueba consiste en tomar un cortisol basal, inyectar intramuscularmente cosintropina depot y tomar otra muestra de cortisol 6 horas después. Los sujetos normales alcanzan en esta muestra un cortisol sobre 25 µg/dl. Si no se alcanza este nivel, el paciente debe recibir 2

TABLA 3. CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA O ENFERMEDAD DE ADDISON

Autoinmune:
• Aislada, S. poliglandular autoinmune
Infecciones:
• Tuberculosis, Infección sistémica por hongos, SIDA
Infiltración tumoral:
• Linfoma, metástasis cáncer pulmón, mama, estómago, colon.
Infiltrativas:
• Amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis
Infarto o hemorragia suprarrenal bilateral:
• Meningococcemia, sepsis, trauma, anticoagulante lúpico
Quirúrgica:
• Suprarrenalectomía total bilateral
Hereditarias (muy poco frecuentes):
• Adrenoleucodistrofia
• Hipoplasia congénita ligada a X

inyecciones más, en días consecutivos y tomar nueva muestra para determinación de cortisol 6 horas después de la última inyección. Si el cortisol está sobre 25 µg/dl, se trata de una insuficiencia suprarrenal secundaria. Si no alcanza este valor, se confirma la insuficiencia suprarrenal primaria.

La medición de actividad de renina plasmática (ARP) tomada en posición supina también es útil en el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal inicial. En estos casos, se encuentra aumentada debido a la disminución de los niveles de aldosterona. Las alteraciones electrolíticas, hiperkalemia e hiponatremia, generalmente son tardías y en etapas tempranas de la enfermedad pueden estar normales.

En cuanto al estudio etiológico, la medición de anticuerpos anti 21 hidroxilasa permite confirmar la etiología autoinmune. Cuando son negativos, se recomienda realizar algún examen de imágenes en busca de posibles focos infecciosos (TBC), procesos infiltrativos o hemorragia.

2.2.- Tratamiento

En insuficiencia suprarrenal primaria se deben sustituir cortisol y mineralocorticoides. La sustitución de andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA), se ha preconizado principalmente para mejorar la calidad de vida, sobre todo en mujeres, aumentando fuerza muscular, libido y densidad mineral ósea (DMO) pero, hasta ahora, los resultados no han sido concluyentes y no se recomienda ampliamente su uso por la falta de un preparado farmacéutico con calidad certificada (21-23).

El corticoide a utilizar es la hidrocortisona, glucocorticoide de acción corta (vida media menor de 12h), que es el sustrato natural de la 11β Hidroxiesteroide dehidrogenasa (11βHSD) tipo 2. Esta enzima es la encargada de impedir la activación del receptor de mineralocorticoides por cortisol, inactivándolo a través de la conversión a cortisona pero, tiene baja capacidad inactivante sobre otros glucocorticoides.

La producción diaria de cortisol es 9.9 mg/día, cantidad menor a la estimada previamente de 15 mg. Esto se debe a que la 11βHSD tipo 1, convierte a la cortisona en cortisol, amplificando la señal en los tejidos blanco. Por lo tanto, el cálculo de la dosis debe hacerse por m² de superficie corporal. La dosis de sustitución habitual va de 15-30 mg/día. También hay que considerar que la secreción de cortisol tiene un ritmo pulsátil o ultradiano y uno circadiano por lo tanto, se debe simular este ritmo circadiano fraccionando la hidrocortisona en 2 y hasta 3 dosis. Se debe evitar la dosis nocturna para mantener un periodo de baja ocupación de los receptores en la noche. Recientemente se ha desarrollado una preparación de hidrocortisona de liberación modificada (Chronocort®), que permitiría realizar la sustitución en forma más fisiológica, simulando el aumento de la liberación del cortisol después de la medianoche pero, hasta ahora sólo se ha utilizado en ensayos clínicos (24).

Como no existe un buen examen para titular la dosis de hidrocortisona, la evaluación de la terapia es básicamente clínica, basada principalmente en el bienestar general del paciente, recuperación del peso, desaparición de la hiperpigmentación.

La sustitución mineralocorticoidea se realiza con fludrocortisona. La dosis diaria puede fluctuar entre 0,025 a 0,1 mg. La titulación de la dosis se hace midiendo los niveles de sodio, potasio y ARP, la que nunca debe estar suprimida. Desde el punto de vista clínico, se debe vigilar la aparición de hipertensión arterial.

2.3.- Complicaciones de la sustitución glucocorticoidea

Densidad mineral ósea (DMO)

Desde hace bastantes años, algunos autores han descrito en series pequeñas, que los pacientes con insuficiencia suprarrenal que utilizaban una dosis de sustitución de hidrocortisona de 30 mg/día o mayor, presentaban una disminución de la DMO comparados con controles, principalmente en las mujeres postmenopáusicas. Recientemente, el análisis de 2 cohortes con más de 100 pacientes con enfermedad de Addison, que utilizaban una dosis promedio de hidrocortisona de 26,5 mg/día demostró: una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y cadera en los casos respecto de controles de la población; que hubo una correlación inversa de la DMO con la dosis del glucocorticoide y; que los pacientes que utilizaban un glucocorticoide sintético, tenían DMO más baja (25). Otro estudio también demostró que los pacientes que utilizan dosis más bajas de glucocorticoide presentaban una DMO normal y que el uso de un glucocorticoide de acción prolongada determina una disminución significativa de la DMO (26).

Metabolismo de la glucosa

Fisiológicamente los glucocorticoides pueden aumentar la glicemia e insulinemia postprandiales. En pacientes con enfermedad de Addison, son pocos los estudios que han evaluado en un número importante de casos el efecto sobre el metabolismo de la glucosa pero, se ha descrito mayor porcentaje de obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa y dislipidemia en estos casos comparados con controles de la misma edad (27).

Como vigilancia de la terapia de sustitución, se debe evaluar la aparición de complicaciones metabólicas además, de la repercusión sobre la DMO.

2.4.- Mortalidad

Desde el advenimiento de la terapia de sustitución con glucocorticoides para la insuficiencia suprarrenal, se consideró que la expectativa de vida de estos pacientes era igual a la población general. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia secundaria a hipopituitarismo, la mortalidad observada es mayor que la esperada pero, asociada principalmente al déficit de gonadotrofinas (28).

Un estudio poblacional realizado en Suecia, demostró en más de 1000 pacientes con enfermedad de Addison, que el riesgo de muerte era más de 2 veces mayor que en la población general, tanto para hombres como para mujeres, siendo las causas cardiovasculares, infecciosas y neoplasias malignas, las principales causas de muerte (29). Posteriormente, un estudio realizado en Noruega, no encontró diferencias en la tasa de mortalidad excepto para los casos diagnosticados antes de los

40 años, siendo la insuficiencia suprarrenal aguda y las infecciones, las principales causas, especialmente en hombres (30).

La mortalidad por una crisis suprarrenal en un paciente ya diagnosticada es perfectamente prevenible. En primer lugar, es fundamental instruir al paciente en no disminuir la dosis de hidrocortisona sin la indicación de un especialista y sobre la conducta a seguir frente a situaciones de estrés. El paciente y sus familiares deben ser instruidos en el ajuste de dosis frente a estas situaciones. Generalmente, la dosis debe aumentarse al doble durante enfermedades intercurrentes como infecciones respiratorias con fiebre. En el caso de infecciones gastrointestinales severas, se debería administrar una dosis parenteral. En el caso de cirugías mayores, traumas, trabajo de parto o patologías que requieran hospitalización en unidades de cuidados intermedios o intensivos, debe administrarse dosis de estrés de 50-100 mg ev. c/8 h hasta superar la emergencia. El paciente siempre debería portar un brazalete o tarjeta de advertencia con su diagnóstico y, en caso de viajes o permanencia en lugares alejados de asistencia médica, debería tener un kit para inyección IM de 100 mg de hidrocortisona.

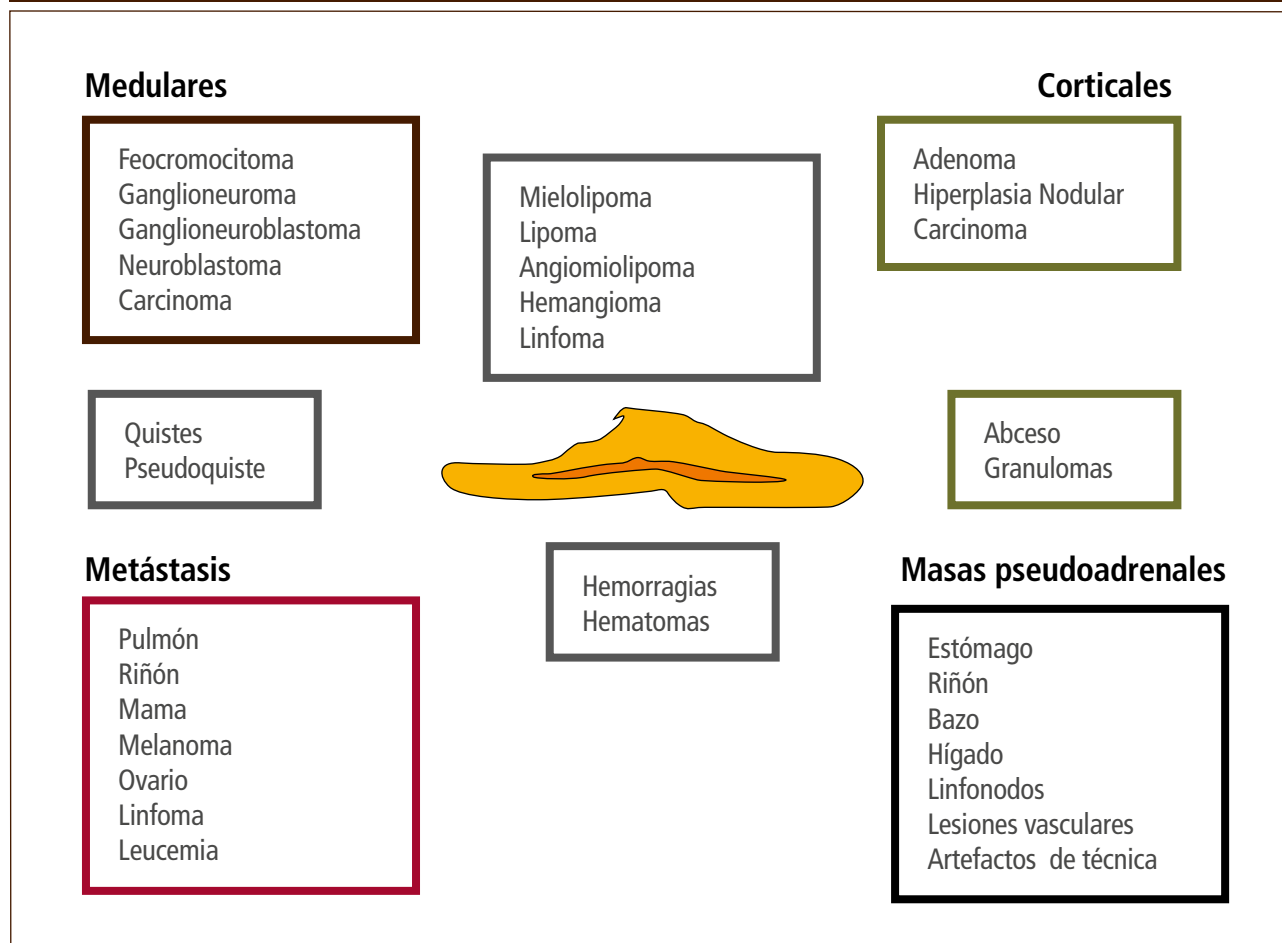
3.- INCIDENTALOMA

Se define como "incidentaloma" suprarrenal a una masa mayor o igual a 1 cm de diámetro que se descubre incidentalmente en un examen de imágenes abdominal o torácico, no realizado para etapificación o seguimiento de un cáncer; en un paciente libre de síntomas o signos sugerentes de enfermedad suprarrenal (31).

Debido a la mejor calidad técnica de los exámenes de imágenes y el fácil acceso a ellos, el hallazgo de incidentalomas suprarrenales se ha hecho cada vez más frecuente. La probabilidad de encontrar un incidentaloma suprarrenal aumenta con la edad, alcanzando una frecuencia de hasta 10% entre los 50 y 70 años, en cambio en niños no supera el 0,4% (32).

La gran mayoría corresponde a nódulos menores de 4 cm "no funcionantes" o que no producen hormonas. Sólo un 20% suele ser funcional al momento del diagnóstico y alrededor de 80% corresponde a tumores benignos o adenomas (32). La figura 1 muestra los distintos tipos de lesiones que pueden presentarse como incidentalomas suprarrenales.

FIGURA 1. LESIONES SUPRARRENALES QUE PUEDEN PRESENTARSE COMO INCIDENTALOMAS



3.1.- Estudio del incidentaloma suprarrenal

Es fundamental determinar la naturaleza de la masa para definir si el paciente requerirá un tratamiento quirúrgico o no.

Evaluación por imágenes:

La tomografía computada de abdomen de alta resolución es un examen que puede aportar información útil en el diagnóstico diferencial, evaluando las unidades Hounsfield (UH) precontraste y el lavado del medio de contraste. Los adenomas presentan una forma regular, márgenes definidos, contenido homogéneo e hipodenso (< 10 UH), con fase de lavado del contraste rápida. En cambio los carcinomas presentan una forma irregular, márgenes mal definidos, necrosis y hemorragia intratumoral, aumento de la vascularización, contenido inhomogéneo e hiperdenso (> 10 UH) y fase de lavado del contraste retardado. Por otra parte, los feocromocitomas presentan márgenes bien definidos, aumento de la vascularización, zonas quísticas y hemorragia intratumoral, contenido inhomogéneo e hiperdenso y fase de lavado del contraste retardado. Las metástasis de otros órganos presentan una forma irregular, márgenes mal definidos, contenido inhomogéneo e hiperdenso (> 10 UH) y fase de lavado del contraste retardada (33).

Evaluación hormonal:

Si bien no hay un consenso sobre la aproximación diagnóstica óptima, los expertos recomiendan realizar en todos los pacientes una evaluación hormonal para determinar la funcionalidad del nódulo excepto, cuando la imagen radiológica es concluyente de mielolipoma o quiste (31).

En todos los casos se debe descartar feocromocitoma realizando una determinación de catecolaminas en orina de 24 horas o en plasma, cuando la recolección de orina es difícil o, hay diuresis disminuida. En todo paciente hipertenso o con hipokalemia se debe medir además aldosterona y actividad de renina plasmática. En cuanto a la evaluación del hipercortisolismo algunos expertos proponen realizarla sólo en los casos en que hay hechos consistentes con un SC como aumento de peso, intolerancia a la glucosa u osteopenia inexplicada (34). Sin embargo otros grupos proponen evaluarlo en todos los pacientes (35). Los exámenes indicados son el test de Nugent y la medición de cortisol salival nocturno. Hasta ahora no existe un consenso respecto del punto de corte en la supresión con dexametasona en estos casos. Un valor menor de 1.8 µg/ml descarta un hipercortisolismo y un valor mayor de 5 µg/ml lo confirma. Valores intermedios son considerados inciertos pero, en nuestra opinión, cualquier resultado superior a 1.8 µg/ml obliga a completar el estudio y realizar un seguimiento estrecho del paciente. En general, estos casos son considerados como SC subclínicos.

Punción con aguja fina:

La citología no es útil para discriminar entre un adenoma y un carcinoma suprarrenal, debido a que aún no hay un marcador citológico de malignidad. Además, tiene complicaciones como hemotórax o

hematoma hepático y, aunque infrecuente, la punción de una lesión maligna puede resultar en siembra de células tumorales y la reacción inflamatoria puede dificultar la eventual cirugía (36). En la gran mayoría de los casos de incidentaloma la punción es no diagnóstica y sólo estaría indicada frente a un paciente con cáncer o sospecha de tumor de otro origen o, cuando hay sospecha de una infección o absceso (37).

3.2.- Indicación quirúrgica

En todos los casos en que la evaluación hormonal demuestra feocromocitoma o hiperaldosteronismo por adenoma, está indicada la suprarrenalectomía. En los casos de hipercortisolismo o SC subclínico, las evidencias no son contundentes en cuanto a la indicación o no indicación quirúrgica ya que, no está bien establecida la capacidad de la cirugía de revertir los efectos de un hipercortisolismo leve (38, 39).

En los tumores no funcionantes es el tamaño el que determina la indicación. De acuerdo a los resultados de diferentes series publicadas, se establece que un tamaño de 4 cm tiene la mayor sensibilidad para discriminar entre adenoma y carcinoma (40, 41). Sin embargo, hay que considerar que, independiente del tamaño, no tiene indicación quirúrgica si la TAC es diagnóstica de mielolipoma o quiste y el paciente es asintomático o, se trata de un hematoma agudo o lesión tuberculosa. También, en sujetos muy añosos con tumores no funcionantes la opción quirúrgica no es recomendada.

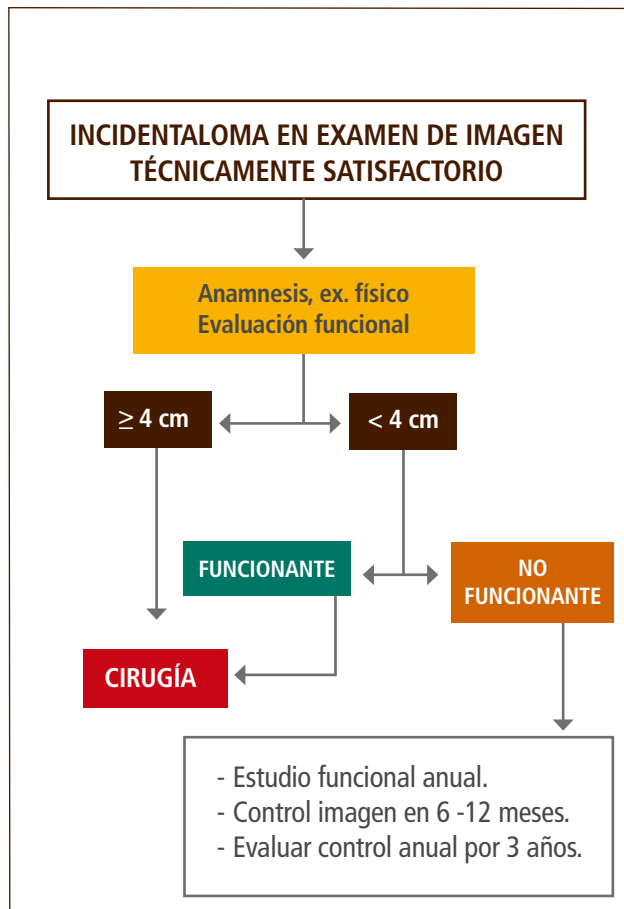
3.3- Seguimiento

De acuerdo a las diferentes series, hasta 20% de los incidentalomas pueden aumentar de tamaño y hasta 25% puede llegar a transformarse en funcionante en un seguimiento a 5 años (32, 42).

Algunos autores recomiendan una evaluación anual de hiperfunción y control de TAC de suprarrenales a los 6, 12 y 24 meses (31, 34, 35). Otros autores, realizaron un metanálisis, evaluando los resultados a dos años de la aplicación de las recomendaciones vigentes, encontrando un riesgo bajo de detección de cáncer (1:1000) o desarrollo de SC subclínico (1:250) y que, el riesgo de un cáncer fatal inducido por la exposición a la radiación durante el seguimiento con TAC va de 1:430 a 1:2170. Por esta razón y por el elevado costo que éste implica, proponen no realizar seguimiento en las lesiones menores de 4 cm y con aspecto radiológico benigno (43).

En nuestra opinión, los tumores menores de 4 cm que presentan secreción de cortisol al momento del diagnóstico o del seguimiento, deben ir a cirugía exceptuando los casos que presenten alguna contraindicación debido a que, en nuestro medio es difícil mantener un seguimiento prolongado de los pacientes. En los tumores no funcionantes sugerimos un control anual bioquímico y de imágenes durante al menos 3 años (Figura 2).

FIGURA 2. ALGORITMO PROPUESTO PARA LA EVALUACIÓN DE UN INCIDENTALOMA SUPRARRENAL



SÍNTESIS

La patología suprarrenal en general, aún constituye un desafío desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Como consecuencia de su baja frecuencia, se hace difícil el estudio y análisis contemporáneo de un número significativo de casos. Probablemente los nuevos avances tecnológicos permitirán optimizar el enfrentamiento de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindholm J, Juul S, Jørgensen J, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117–123.
2. Nieman L, Biller B, Findling J, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–1540.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593–5602.
4. Ambrogio A, Pecori Giraldo F, Cavagnini F. Drugs and HPA axis. *Pituitary* 2008; 11:219–229.
5. Papanicolaou D, Yanovski J, Cutler G, et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing status. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163–1167.
6. Raff H, Raff J, Findling J. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681–2686.
7. López M, Caamaño E, Romero C, et al. Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138: 168-174.
8. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H, et al. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1188–1191.
9. Findling J, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 385–402.
10. Findling J, Raff H. Cushing's Syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746–3753.

11. Raff H, Findling J. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing's Syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 980-991.
12. Biller B, Grossman A, Stewart P, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2454–2462.
13. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:914-924.
14. Feelders R, Hofland L. Medical Treatment of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 425–438.
15. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2189-2197.
16. Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-1893.
17. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327–364.
18. Ketchum CH, Riley WJ, Maclaren NK. Adrenal dysfunction in asymptomatic patients with adrenocortical autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1166-1170.
19. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059–1067.
20. Clark PM, Neylon I, Raggatt P, et al. Defining the normal cortisol response to the short synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 287–292.
21. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Mallmin H, et al. Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 775-780.
22. Gurnell E, Hunt P, Curran S, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 400-409.
23. Parasrampur J, Schwartz K, Petesch R. Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products. *JAMA* 1998; 280:1565.
24. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort™) vs. conventional hydrocortisone (Cortef™) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology* 2010; 72: 441–447.
25. Løvas K, Gjesdal C, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 993–1002.
26. Koetz K, Ventz M, Diederich S, et al. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 85–92.
27. Giordano R, Marzotti S, Balbo M, et al. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J Endocrinol Invest*. 2009;32: 917-923.
28. Tomlinson J, Holden N, Hills R, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet* 2001; 357:425–431.
29. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, et al. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849–4853.
30. Erichsen M, Løvas K, Fougner K, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 233–237.
31. Grumbach M, Biller B, Braunstein G, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429.
32. Kloos T, Gross M, Francis I, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16: 460-484.
33. Hamrahian H, Ioachimescu A, Remer E, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield Units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 871–877.
34. Nieman L. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4106–4113.
35. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851–870.
36. Quayle F, Spittler J, Pierce R, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007; 142: 497-504.
37. Mazzaglia P, Monchik J. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm. *Arch Surg* 2009; 144: 465-470.
38. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009 ; 249:388-391.
39. Sereg M, Szappanos A, Toke J, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 647–655.
40. Sturgeon C, Shen W, Clark O, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: How much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg* 2006; 202: 423–430.
41. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
42. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 489–494.
43. Cawood T, Hunt P, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *E J Endocrinol* 2009; 161: 513-527.

La autora declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES. DESDE EL LABORATORIO AL PACIENTE

ADRENAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

DR. NELSON WOHLK G. (1), DR. RENÉ DÍAZ T. (1)

Departamento Endocrinología, Hospital del Salvador.

Email: nwohllk@gmail.com

RESUMEN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 1 y 2 son enfermedades genéticas heredadas en forma autosómica dominante. Las principales manifestaciones clínicas en NEM1 incluyen tumores paratiroides, hipofisarios y gastroenteropancreáticos. El test genético se puede realizar en los pacientes y potenciales portadores de mutaciones en el gen *menin*, pero la correlación genotipo-fenotipo es menos directa en comparación a NEM2. En la NEM2 el cáncer medular de tiroides (CMT) es común a los tres subtipos: NEM2A (feocromocitoma e hiperparatiroidismo), NEM2B (feocromocitoma y neuromas mucosos) y CMT familiar. A aquellos pacientes con mutación *RET* se les debe recomendar la realización de tiroidectomía profiláctica en la niñez, de acuerdo a la categoría de riesgo ATA. Algunos casos de CMT aparentemente esporádicos son actualmente NEM2 después de la realización del estudio genético para proto-oncogen *RET*, por lo tanto se recomienda la aplicación rutinaria de este estudio a todos los pacientes con CMT aparentemente esporádico.

Palabras clave: Neoplasias Endocrinas, Cáncer medular de tiroides, Feocromocitoma, hiperparatiroidismo.

SUMMARY

Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 and 2, are genetic diseases heritage in an autosomal trait. The major clinical manifestations in MEN1 include parathyroid, pituitary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Genetic testing can be done in patients and potential carrier of the *menin* gene mutation, but the genotype-phenotype correlation is less straightforward in comparison with MEN2. In MEN2 the medullary thyroid carcinoma (MTC) is common to the three subtypes: MEN2A (pheochromocytoma and hyperparathyroidism), MEN2B (pheochromocytoma

and mucosal neuromas) and familial MTC. Those with the *RET* mutation should be advised to have prophylactic thyroidectomy in the childhood, according with the ATA risk level. Some cases of apparently sporadic MTC are actually MEN2 after *RET* proto-oncogene testing is done, therefore routine application of this test is recommended in all cases of apparently sporadic MTC.

Key words: Endocrine neoplasia, *RET*, *Menin*, MEN1, MEN2.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples son síndromes clínicos de origen genético de herencia autosómica dominante que se manifiestan clínicamente por presencia de múltiples tumores benignos y malignos que involucran a órganos endocrinos y no endocrinos. Se han descrito 2 síndromes: neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), ambos de baja prevalencia, pero cuya identificación es crucial, dado que presentan alta incidencia de tumores a edades tempranas con importante morbimortalidad. En relación a esto es muy importante el avance conseguido en las últimas décadas en relación a la identificación de los genes responsables de estas enfermedades, lo que ha permitido lograr un conocimiento más cabal de su fisiopatología y a la vez poder establecer grupos de riesgo, lo que es fundamental para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, principalmente en la NEM2.

El objetivo de esta revisión es describir estos síndromes desde un punto de vista fisiopatológico y clínico, con énfasis en la sospecha y en el seguimiento de los pacientes y sus familiares.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

La NEM1 (MIM # 131100) es una enfermedad autosómica dominante que predispone al desarrollo de tumores en la glándula paratiroides (Hiperparatiroidismo, HPP) (cerca al 100% a los 50 años), tumores

éntero-pancreáticos (30-75%) y tumores de la adenohipófisis (10-60%) (1, 2). Algunos pacientes pueden desarrollar además tumores de la corteza adrenal, tumores carcinoides, angiofibromas faciales, colagenomas, lipomas, con una combinación variable de más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos (Tabla 1) (3, 4).

La NEM1 es una enfermedad rara y su prevalencia ha sido estimada en 2-3 casos 100.000 hab, causada por una mutación en el gen *menin* (MIM 613733) ubicado en el cromosoma 11q13 y es caracterizado por una alta penetrancia (94% en la 5ª década de la vida), alta mortalidad y una correlación genotipo-fenotipo no tan clara como ocurre en la NEM2. Se han descrito mutaciones de novo en hasta un 10% de los casos (5-10). El gen de la NEM1 consta de 10 exones que codifican una proteína

de 610 aminoácidos llamada *menin* (menina, una proteína nuclear ampliamente expresada). La proteína *menin* es una proteína supresora de tumores y también juega un rol en la mantención de la estabilidad del DNA y regulación génica, sin embargo sus interacciones con otras proteínas así como su real mecanismo de supresión tumoral está aún en estudio. Se han descrito más de 1000 mutaciones de línea germinal, las cuales se encuentran ampliamente distribuidas a lo largo de todo el gen, involucrando las regiones codificadoras (exones) y sitios de *splicing* (unión del exón con el intrón) (10). En el modelo de tumorigénesis en NEM1 se aplica la "teoría de los dos golpes" de Knudson: una copia mutada de NEM1 es heredada a nivel de línea germinal del progenitor afectado ("primer golpe"), mientras que la copia normal ("*wild-type*") es mutada a nivel somático ("segundo golpe"), generalmente con gran pérdida del material cromosómico (delección), resultando en el desarrollo de un tumor. La presencia de este mecanismo es avalado por la presencia de pérdida de heterocigocidad ("*loss of heterozygosity*", LOH) cuando el DNA tumoral es comparado con el DNA constitutivo (3).

TABLA 1. TUMORES ENDOCRINOS Y NO ENDOCRINOS RELACIONADOS A NEM1 (PREVALENCIA A LOS 40 AÑOS)*

Órgano	Característica	%
Adenomas paratiroides	Enfermedad multiglandular	>90
Gastroenteropancreático	Gastrinoma	40
	Insulinoma	10
	Otros (VIPoma, Somatostatina, glucagonoma)	2
	No funcionantes	20
Hipófisis	Prolactinoma	20
	Acromegalia	5
	GH/PRL	5
	Adenomas no funcionantes	17
Tumores carcinoides	Tímico	2
	Bronquial	2
	Gástrico	10
Adrenal	No funcionante	20-40
	Feocromocitoma	<1
	Cushing adrenal, hiperaldosteronismo	raro
Tumores cutáneos	Angiofibromas faciales	85
	Colagenomas	70
	Lipomas	30
Sistema nervioso central	Meningiomas	5-8
	Ependimomas	1
Otros	Leiomiomas	10

* Adaptado de referencias 2,3,5
VIP, péptido intestinal vasoactivo ; GH, hormona de crecimiento; PRL, prolactina.

El diagnóstico clínico de la NEM1 debe considerarse cuando se presentan 2 de los 3 principales tumores asociados a la NEM1 (tumores de las paratiroides, entero-pancreáticos e hipófisis). El diagnóstico de la NEM1 familiar se define como un caso índice NEM1 asociado a la presencia de un familiar de primer grado que tiene al menos uno de los tres tumores clásicos asociados a la NEM1. Otra forma de hacer el diagnóstico es cuando en un individuo sin manifestaciones clínicas se constata la presencia de mutación en el gen *Menin* (2, 5).

El estudio genético debe ofrecerse a los pacientes que cumplen los criterios clínicos previamente señalados (esporádico o familiar), sus familiares asintomáticos y pacientes que no cumplen criterios de NEM1, pero que tienen características sospechosas de NEM1, por ejemplo, hiperparatiroidismo recurrente, presencia de gastrinoma, tumor hipofisiario a temprana edad, tumores múltiples pancreáticos y tumores carcinoides. No se ha podido establecer una relación genotipo-fenotipo como ocurre en la NEM2, encontrándose presentaciones polimorfas en pacientes que presentan la misma mutación. Teniendo presente lo anteriormente expuesto, los principales beneficios de realizar estudio genético consisten en confirmar diagnóstico (descartando la presencia de fenocopias) y descartar la presencia de la enfermedad en aquellos familiares que no presentan la mutación, evitando de esta forma el seguimiento exhaustivo que estos pacientes requieren, disminuyendo la ansiedad y stress personal y familiar (11).

Los tumores paratiroides son la primera manifestación de la NEM1 en más del 87% de los pacientes, sin embargo, otros tumores como los tumores pancreáticos o adenomas hipofisiarios pueden ser la primera manifestación (8). Los tumores paratiroides presentan una alta penetrancia (cercana al 100% a los 50 años), correspondiendo al 2-4% de todos los hiperparatiroidismos (12). Habitualmente se presentan a edad más temprana que los casos esporádicos (20-25 v/s 60 años) y corresponde habitualmente a enfermedad multiglandular, lo cual sumado a la importante prevalencia de glándulas ectópicas le otorga al HPP asociado a NEM1

un alto riesgo de recurrencia (2). El tratamiento es quirúrgico y requiere exploración cervical bilateral por corresponder generalmente a enfermedad multiglandular, la extensión de la resección paratiroidea es discutible (paratiroidectomía subtotal v/s paratiroidectomía total + injerto autólogo, idealmente con medición de hormona paratiroidea intraoperatoria) y algunos centros realizan además timectomía de rutina para resección de eventuales glándulas paratiroides ectópicas y evitar el desarrollo de tumor carcinoide tímico, el cual es una causa de morbimortalidad importante en estos pacientes. El uso de calcimiméticos como el cinacalcet ha sido propuesto para el manejo médico de estos pacientes, pero aún la experiencia en pacientes con HPP asociado a NEM1 es escasa (13).

Los tumores gastroenteropancreáticos (TGEP) se presentan en el 30-80% de los pacientes con NEM1, pueden ser funcionales o no y típicamente se presentan a edades más tempranas que en los casos esporádicos, habitualmente son múltiples y son la primera causa de mortalidad en estos pacientes debido a su potencial comportamiento maligno. Dentro de los TGEP asociados a NEM1 destacan los gastrinomas, que representan alrededor del 50% de los TGEP asociados a NEM1; de todos los pacientes con gastrinomas alrededor de un 20% tendrá una NEM1. Son pequeños, rara vez se encuentran en el páncreas, siendo su localización habitual el duodeno y frecuentemente metastazian a hígado siendo muy importante su pesquisa precoz con marcadores serológicos (gastrina sérica). Es importante sospechar NEM1 en todo gastrinoma, especialmente cuando el diagnóstico es a edad temprana (2).

Otros tumores funcionantes son insulinomas, glucagonoma y VIPoma que presentan síndromes clínicos habitualmente de fácil reconocimiento. Existe una muy alta prevalencia de TGEP no funcionantes, principalmente pancreáticos, lo cual hace el estudio localizadorio de TGEP funcionantes bastante complejo, recurriendo a técnicas imagenológicas como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), PET/CT con análogos de somatostatina marcados con radioisótopos (por ejemplo 68

Ga), endosonografía, entre otros. Con respecto al manejo de los TGEP no funcionantes, poseen un importante potencial maligno por lo que la mayoría de los autores aconsejan resección con tamaño mayor a 2-3 cm, pero este valor es tema de controversia en la literatura (14, 15).

El compromiso hipofisiario se presenta en 15-50% de los casos, se suele presentar a edades más precoces que los casos esporádicos, pero su comportamiento clínico no difiere mayormente de éstos, aunque algunos autores han reportado mayor agresividad. El tumor más frecuentemente encontrado es el prolactinoma (alrededor del 60% de los casos), siguiendo en frecuencia acromegalia. El tratamiento no difiere de los tumores hipofisarios esporádicos y se debe sospechar la presencia de NEM1 cuando se presentan a edad temprana y cuando existe HPP asociado (16, 17).

Además de los tumores descritos existen otros tumores que también se presentan con mayor frecuencia en NEM1 como son los tumores carcinoides, principalmente de timo, bronquios, estómago y duodeno, los cuales representan la segunda causa de mortalidad en NEM1(2). Las lesiones cutáneas en NEM1 son también frecuentes y deben ser consideradas como un elemento más de sospecha, los más frecuentes angiofibroma facial (64-88%), los colagenomas (63-72%) y lipomas (3-34%)(18).

El compromiso adrenal se presenta en 9-55% de los pacientes, siendo bilateral en el 12.5% de los casos, tanto funcionales como no funcionales, incluso hay casos descritos de carcinoma suprarrenal, por lo que este compromiso también debe ser buscado en forma dirigida (19).

El seguimiento de estos pacientes es complejo y demandante ya que debido a la clínica variable y a la ausencia de relación genotipo-fenotipo, deber ser sometidos a múltiples exámenes de laboratorio e imagenológicos desde temprana edad para realizar pesquisa precoz (Tabla 2), por lo que se hace necesario contar con estudio genético para descartar la enfermedad y evitar estudios, gastos y *stress* innecesarios (2).

TABLA 2. SEGUIMIENTO CLÍNICO PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEM1*

TUMOR	TEST BIOQUÍMICO (ANUAL)	EDAD DE COMIENZO (AÑOS)	IMÁGENES
Hiperparatiroidismo	Calcemia	8	No
	PTH	8	
Adenohipofisis	Prolactina, IGF-1	5	RM silla turca (cada 3 años)
Insulinoma	Glicemia, Insulinemia, proinsulina	5	No
Gastrinoma	Gastrinemia	20	No
Otros TGEP	Cromogranina-A, glucagón, VIP	<10	TAC, RM o endosonografía (Anual) Considerar 68-Ga DOTATATE PET/CT
Tumores carcinoides	No	15	TAC o RM (cada 1-2 años)
Adrenal	Estudio funcional en tumores > 1 cm o sospecha de hiperfunción	<10	TAC o RM abdomen (junto con imágenes pancreáticas)

Ref. (2,3 y 5).

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un síndrome de herencia autosómica dominante y afecta aproximadamente a 1 en 30.000 individuos (5, 20-22). Los principales componentes de este síndrome son cáncer medular de tiroides (CMT), feocromocitoma (FEO) e HPP. El proto-oncogen RET (MIM 164761) ubicado en el cromosoma q11.2 codifica una proteína receptor de membrana del tipo tirosina quinasa (Figura 1). Mutaciones de este proto-oncogen son responsables de los 3 subtipos de CMT hereditario: NEM2A 80% (MIM 171400), NEM2B 5% (MIM 162300) y CMT familiar 15% (CMTF, MIM 155240). El CMT es común a los 3 subtipos y el riesgo de desarrollar CMT es cercano al 100%. Los pacientes con NEM 2A/2B tienen un riesgo de 30-50% de desarrollar FEO, especialmente aquellos que son portadores de mutaciones en los codones 634, A883F y M918T (20-23). Existen características que diferencian ambos subtipos de NEM2: por una parte sólo los pacientes con NEM2A tienen riesgo de desarrollar HPP y amiloidosis cutánea liquenificada (ACL) (10-30% y 12% respectivamente) y sólo los pacientes con NEM2B tienen hábito marfanoide, neuromas en la lengua (Figura 2), labios y subconjuntivales, además de ganglioneuromas difusos del tracto gastrointestinal (22). Los pacientes afectados de CMTF sufren exclusivamente de CMT; para probar que un miembro particular de una familia tiene CMTF es necesario demostrar la ausencia de FEO o HPP en dos o más generaciones de su familia, la comprobación de una mutación RET asociada sólo a CMTF y la existencia de al menos 4 miembros de una familia afectada con CMT sin FEO ni HPP (21, 23). Excepcionalmente hay familias en las cuales coexis-

FIGURA 1. ESQUEMA SIMPLIFICADO DE RET Y UBICACIÓN DE LAS MUTACIONES MÁS FRECUENTES

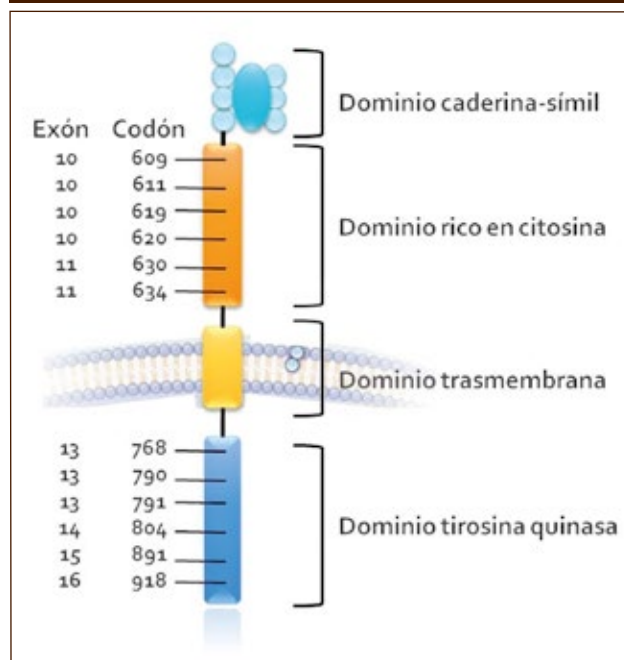
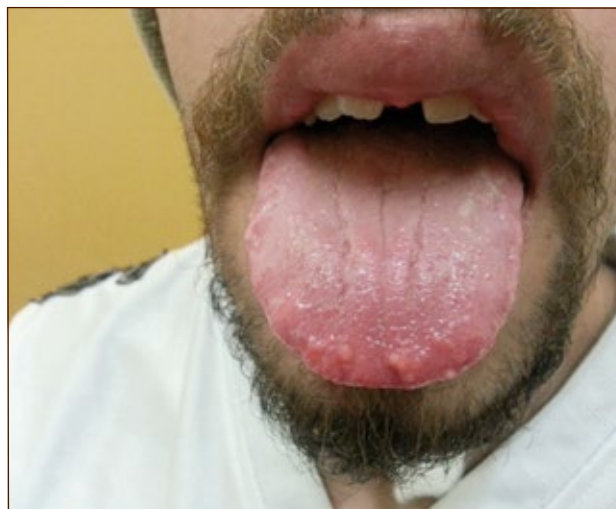


FIGURA 2. NEUROMAS LINGUALES Y LABIO SUPERIOR CARACTERÍSTICOS DE NEM2B



te la enfermedad de Hirschsprung y NEM2 o CMTF, las cuales se asocian con mutaciones en los codones 609, 611, 618 y 620 (23, 24). El CMT en el contexto de NEM2B se desarrolla a edad más temprana y tiene un curso más agresivo comparado con los otros dos subtipos de CMT hereditario. Durante el primer año de vida, las características clásicas de NEM2B pueden estar ausentes y hay que prestar atención a algunos signos precoces como la incapacidad para llorar con lágrimas y la constipación (25). Existe una estrecha correlación genotipo-fenotipo en NEM2 y la agresividad del CMT es fuertemente influenciada por la mutación RET específica del paciente. Por ejemplo, se ha confirmado presencia de CMT en biopsias de tiroidectomías en niños tan pequeños como 15 meses en NEM2A y en niños de 9 meses en NEM2B (mutación codón M918T) y compromiso ganglionar a edades de 5 y 2.7 años respectivamente (20, 26-28). De esta forma, la identificación de una mutación específica de RET en un paciente de riesgo, permite orientar el tamizaje y optimizar el manejo clínico y quirúrgico. En el año 2009, después de una extensa revisión de la literatura, la *American Thyroid Association* (ATA) actualizó el consenso publicado el año 2001 y desarrolló un sistema de categorización de riesgo de desarrollar CMT y los otros tumores según el tipo de mutación con el objetivo de ofrecer recomendaciones para la edad de la tiroidectomía profiláctica, predecir el fenotipo y establecer quién debe ser tamizado para búsqueda de FEO e HPP como se muestra en la Tabla 3, adaptada de las guías de la ATA y otras referencias (20, 21, 29). Son 4 los grupos de riesgo desde el menos agresivo (A), intermedio (B), agresivo (C), donde se encuentra las mutaciones más frecuentes, codón 634, hasta el más agresivo (D), que corresponde a NEM2B. Es importante destacar que un CMT aparentemente esporádico puede ser en realidad un CMT hereditario. Estudios internacionales y nacionales mostraron que un 5-7% de pacientes sin historia familiar de CMT resultan ser he-

TABLA 3. RECOMENDACIONES PARA TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA Y TAMIZAJE DE TUMORES ASOCIADOS A NEM2.*

CATEGORÍA DE RIESGO ATA	D	C	B	A
Codón RET	918, 883	634	609, 611, 618, 620, 630	768, 790, 804, 891
Edad de tiroidectomía profiláctica	Tan pronto como sea posible y dentro del 1 ^{er} año de vida	< 5 años	Considerar cirugía antes de los 5 años de edad. Se puede postergar si criterios exigentes son cumplidos**.	Se puede postergar cirugía después de los 5 años de edad si criterios exigentes son cumplidos**.
Edad de tamizaje para FEO	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente
Edad de tamizaje para HPP	No	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente

* Adaptado de 20, 21, 29.

** Calcitonina basal o estimulada normal, ultrasonografía cervical anual normal, historia familiar de CMT menos agresivo y preferencia familiar.

reditarios (29, 30). Esto demuestra la importancia estudio genético en todo paciente con CMT.

SÍNTESIS

Las NEM son síndromes hereditarios autosómicos dominantes. La aplicación de las técnicas de biología molecular ha hecho posible descubrir los genes involucrados en estos síndromes. La identificación de aquellos individuos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad

requiere tamizajes bioquímicos e imaginológicos periódicos para pesquisar el probable desarrollo de los tumores endocrinos que forman parte del síndrome. La identificación de aquellos familiares que no presentan la mutación, permite excluirlos de mayor estudio, dando tranquilidad a la familia y disminuyendo costos, siendo éste, la principal aplicación del test genético en NEM1. En el caso de identificar los portadores de las mutaciones en el proto-oncogen RET, se debe realizar la tiroidectomía profiláctica y el seguimiento de acuerdo con la categoría de riesgo ATA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-371.
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Endocrine Society Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
3. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med* 2009;11:825-835.
4. Wohllk N, Becker P, Véliz J, Pineda G. Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques. *Rev Med Chil* 2000;128:791-800.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276:404-407.
7. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1177-1183.
8. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996; 89:653-669.
9. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J Surg* 2000; 24:1437-1441.
10. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:355-370.
11. Newey PJ, Thakker RV. Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Mutational Analysis in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2011;31:1-24.
12. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 613-622.
13. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:155-60.
14. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Bartsch DK. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1187-96.

15. Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:173-8.
16. Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:43-8.
17. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:457-65.
18. Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 3:47-57.
19. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012;166:269-79.
20. Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:371-87.
21. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009 ;19:565-612.
22. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005 Jun;15:531-44.
23. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276:1575-9.
24. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011;32:51-8.
25. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery* 2008;144:1044-50.
26. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517-25.
27. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H, Jr, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics* 1982; 70:263-267.
28. Wohlk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ;25:1-25.
29. Diaz RE, Wohlk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:7-11.
30. Wohlk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H et al. Relevance of RET proto-oncogenemutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-5.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

SINDROMES ENDOCRINOS AUTOINMUNES: CUÁNDO SOSPECHAR Y ESTUDIAR UN SINDROME POLIGLANDULAR (SPG)

ENDOCRINE AUTOIMMUNE SYNDROMES: WHEN SUSPECT AND INVESTIGATE A POLYENDOCRINE SYNDROME

DRA. MARÍA CAROLINA LETELIER B. (1)

1. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: cletelier@clc.cl

RESUMEN

Los síndromes poliglandulares autoinmunes comprenden un amplio espectro de trastornos endocrinos. Estos síndromes incluyen trastornos monogénicos como el síndrome poliglandular tipo 1 (tipo juvenil) y trastornos genéticos complejos como el síndrome poliglandular tipo 2 (tipo adulto). Estos trastornos se basan en la presencia de infiltración linfocitaria de la glándula afectada, anticuerpos órgano-específico en sangre, defectos en la inmunidad celular y asociación con los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) o con genes de respuesta inmune.

Cualquier sistema endocrino puede ser afectado, pero ocurre en ciertos patrones, por ejemplo, Tiroiditis de Hashimoto con diabetes tipo 1 y Enfermedad de Addison.

Es muy importante la sospecha y detección precoz de esta asociación de enfermedades, dado que, de esta forma, podemos evitar morbilidad e incluso mortalidad en nuestros pacientes.

Palabras clave: Síndrome poliglandular, trastornos endocrinos autoinmunes.

SUMMARY

The polyglandular autoimmune syndromes comprise a wide spectrum of autoimmune disorders. These syndromes include monogenic disorders such as polyglandular autoimmune syndrome type 1 (juvenile type) and complex

genetic disorders such as polyglandular autoimmune syndrome type 2 (adult type). These disorders are based on the presence of lymphocyte infiltration in the affected gland, organ-specific antibodies in serum, cellular immune defects and association with the human leucocyte antigen (HLA) genes or immune response genes.

Any endocrine gland can be affected but in some patterns, for example, Hashimoto's thyroiditis with type 1 diabetes and Addison's disease. It is very important an early suspicion and detection of these associated disorders, because we can prevent morbidity and even mortality in our patients.

Key words: Polyglandular syndrome, autoimmune endocrine disorders.

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad puede afectar a cualquier glándula del sistema endocrino. Modelos animales y estudios en humanos destacan la importancia de los alelos HLA (*human leucocyte antigen*) como moléculas desencadenantes de autoinmunidad específica contra los tejidos, provocando una pérdida de la propia tolerancia.

Enfermedades como la Diabetes tipo 1 A, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Addison, Enfermedad de Graves, entre otras, son el resultado de una destrucción tisular mediada por mecanismos autoinmunes (1). Cada uno de estos trastornos presenta una evolución natural, la que se

puede dividir en etapas, comenzando con una susceptibilidad genética, desencadenantes ambientales, autoinmunidad activa y finalmente trastorno de la función normal con enfermedad clínica.

Las enfermedades autoinmunes afectan al 5 a 10% de la población y un gran porcentaje de éstas compromete una glándula endocrina. Cualquier glándula endocrina puede ser objeto del sistema inmune y frecuentemente pueden ser múltiples los órganos comprometidos en un mismo individuo, pudiendo conformar síndromes poliglandulares autoinmunes (2).

La historia familiar de autoinmunidad y el estudio de los autoanticuerpos puede identificar a aquellos individuos en riesgo.

El conocimiento de estas enfermedades y la relación entre ellas puede llevarnos a un diagnóstico más temprano y con ello a una menor morbilidad y mortalidad.

A pesar del progreso en el entendimiento de estas enfermedades, la terapia de reemplazo hormonal sigue siendo el pilar del tratamiento.

HISTORIA DE AUTOINMUNIDAD EN ÓRGANOS ENDOCRINOS:

En 1855 Thomas Addison describió por primera vez los signos y síntomas de "un estado caracterizado por anemia, debilidad, pulso débil, irritabilidad estomacal y un cambio peculiar en el color de la piel que ocurre en relación a un trastorno de la cápsula suprarrenal" (3).

En las autopsias de sus pacientes encontró en orden decreciente las siguientes causas: tuberculosis, neoplasia, hemorragia adrenal y un caso de fibrosis suprarrenal de origen desconocido, la que describió como ocasionada por una inflamación que había destruido la glándula hasta su atrofia. Esta fue la primera descripción de adrenalitis autoinmune en la literatura. El Dr. Addison observó además que el paciente presentaba lesiones en la piel compatibles con lo que hoy llamamos vitiligo. Posteriormente el vitiligo ha sido reconocido como una enfermedad autoinmune que nos debe hacer sospechar de otras patologías inmunológicas en nuestros pacientes.

En 1926 Schmidt describió dos pacientes que presentaban asociación de Enfermedad de Addison no tuberculosa con tiroiditis linfocítica crónica llamada posteriormente Síndrome de Schmidt.

En 1964 Carpenter et al, reportaron un caso de Síndrome de Schmidt asociado a diabetes mellitus tipo 1.

Y así sucesivamente se ha descrito asociación entre patología autoinmune como enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea, gastritis crónica atrófica, diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, vitiligo, alopecia, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica e hipofisitis linfocitaria (Tabla 1).

Esta asociación entre patología autoinmune endocrina y no endocrina se ha clasificado en lo que llamamos síndromes poliglandulares, los cuales presentan de base, trastornos genéticos muy diferentes entre ellos.

TABLA 1. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE ADDISON

Enfermedad	Porcentaje (%)
Tiroiditis De Hashimoto	3.7 - 32
Enfermedad De Graves	2.0 - 22.7
Gastritis Crónica Atrófica	25
Candidiasis Crónica	0.8 - 21
Diabetes Mellitus 1	1.2 - 20.4
Hipoparatiroidismo	1.2 - 20
Hipogonadismo Hipergonadotrópico	4.5-17.6
Vitiligo	0.8-16
Alopecia	0.8 - 12
Enfermedad Celíaca	1.2 - 12
Anemia Perniciosa	0.8 - 6
Esclerosis Múltiple	3.7
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	2.4

Ref (3).

SINDROME POLIGLANDULAR (SPG)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN:

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPG) se definen como la falla autoinmune de al menos dos glándulas. Comprenden un amplio espectro de trastornos autoinmunes, pero en una asociación que no es al azar, sino en patrones repetidos, lo que llevó en 1980 a Neufeld y Blizzard a clasificar en cuatro tipos a estos síndromes (4) (Tabla 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN ORIGINAL DE SINDROME POLIGLANDULAR SEGÚN LOS AUTORES NEUFELD Y BLIZZARD

SPG 1	Candidiasis Crónica, Hipoparatiroidismo Crónico, Insuficiencia Suprarrenal Autoinmune. (al menos dos presentes).
SPG 2	Insuficiencia Suprarrenal Autoinmune, Enfermedad Tiroidea Autoinmune y/o Diabetes Mellitus 1. (insuficiencia suprarrenal debe estar siempre presente).
SPG 3	Enfermedad Tiroidea Autoinmune y otras enfermedades autoinmunes. (excluye insuficiencia suprarrenal)
SPG 4	Dos o más enfermedades autoinmunes que no clasifiquen en los otros tipos.

Ref (4).

Posteriormente se han realizado modificaciones a esta clasificación inicial, tendiendo a clasificar dentro del SPG 2 al 3 y 4 (7, 8).

SINDROME POLIGLANDULAR TIPO 1 (SPG 1):

Se caracteriza por tres componentes principales: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune. Para clasificar como SPG 1 deben estar presente al menos dos de los componentes principales. En el 50% de los casos, la presentación clínica tiene un orden cronológico, primero aparece la candidiasis, luego el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal. En el otro 50% se presentan todas juntas.

Su prevalencia es muy baja, y dependiendo de la etnia oscila entre 1/9000 y 1/80000 habitantes.

I.- Inmunogenética:

El SPG 1 es la primera enfermedad autoinmune que ha demostrado ser causada por la mutación de un sólo gen, es decir, es una enfermedad monogénica.

En 1994 se encontró el gen responsable de este síndrome, localizado en el brazo largo del cromosoma 21. Este gen llamado AIRE (*autoimmune regulator gene*), consiste en 14 exones y codifica para una proteína de 545 aminoácidos, la cual tiene un rol regulador de transcripción nuclear (5).

Esta proteína se expresa en células estromales de los tejidos linfoides, incluyendo a las células epiteliales tímicas. El gen AIRE regula la transcripción de antígenos restringidos a ciertos tejidos y se ha relacionado con la tolerancia inmune central y periférica.

Se han descrito más de 40 mutaciones en el gen AIRE y cuando estas mutaciones están presentes se pierde la tolerancia a múltiples antígenos propios (1).

Los pacientes con SPG 1 tienen autoanticuerpos dirigidos a tejidos específicos y a enzimas clave en su función, tal como en la insuficiencia suprarrenal donde los anticuerpos están dirigidos contra la 21 hidroxilasa, enzima clave en la síntesis de glucocorticoides.

Evidencia reciente sugiere que la autoinmunidad y la inmunodeficiencia pueden estar estrictamente asociadas. Uno de los mecanismos está relacionado con la habilidad disminuida del sistema inmune para eliminar las infecciones en pacientes con inmunodeficiencia lo que causa activación inmunológica perpetua y con esto, autoinmunidad. La autoinmunidad se debe a una combinación de múltiples variedades genéticas, infecciones y factores inmunoreguladores que junto con un fenotipo autoinmune puede incrementar la susceptibilidad a infecciones. En el caso de SPG 1 se evidencia claramente esta combinación (6).

II.- Componentes del Cuadro Clínico de SPG 1:

Ila.- Candidiasis Crónica:

Afecta principalmente uñas, piel, lengua, mucosas y en las comisuras labiales (queilosis angular). Generalmente ocurre antes de los cinco años y es una expresión de deficiencia inmunológica selectiva de las células

T a *Cándida Albicans*, combinada con una respuesta normal de células B frente a los antígenos de *Cándida*, lo que previene el desarrollo de candidiasis sistémica. Existe el riesgo de desarrollo de carcinoma de la mucosa oral como consecuencia de la candidiasis crónica. Se debe usar terapia antifúngica en estos pacientes, pero no siempre se obtiene buenos resultados, especialmente en cuanto al compromiso de mucosas (3).

Ilb.- Hipoparatiroidismo Crónico:

Del déficit de hormona paratiroidea resulta la hipocalcemia. Un estudio reciente identificó un autoantígeno paratiroideo, llamado NALP 5 (*Familia NACHT, leucine-rich-repeat protein 5*) cuyos anticuerpos están presentes sólo en los pacientes con SPG1 que tienen hipoparatiroidismo, no en el resto de los SPG1 ni en otros trastornos endocrinos (5).

El hipoparatiroidismo se desarrolla generalmente después de los 10 años de edad, apareciendo después de la candidiasis. Si aparece en el período neonatal se debe hacer un diagnóstico diferencial, especialmente con el Síndrome de Di George (hipoparatiroidismo y ausencia de timo por defecto de línea media). La presencia de anticuerpos anti paratiroides o antimitocondriales es muy variable en la literatura.

Ilc.- Insuficiencia Suprarrenal:

Generalmente aparece después de los 15 años de edad y en la mayoría de los casos existen anticuerpos anticorteza suprarrenal (ACA) y anti 21 hidroxilasa (AC 21OH) desde mucho antes de que se manifieste la clínica.

Ild.- Otros trastornos asociados:

Otras endocrinopatías, como hipogonadismo hipogonadotrópico, tiroiditis crónica, diabetes mellitus 1, hipofisitis autoinmune.

Enfermedades gastrointestinales autoinmune tales como enfermedad celíaca y anemia perniciosa.

Alopecia, vitiligo, enfermedad reumática, síndrome de Sjögren, distrofia ectodérmica.

SPG 1 es el síndrome autoinmune que tiene la mayor combinación de enfermedades autoinmunes y de autoanticuerpos en forma simultánea en un mismo individuo (TABLA 3).

III.- Tratamiento:

El reemplazo hormonal es el pilar del tratamiento en estos pacientes.

La candidiasis mucocutánea necesita ser tratada en forma agresiva y se debe monitorear las recurrencias que pueden ocurrir a lo largo de todo el tubo digestivo, ya que en enfermedad no tratada se puede desarrollar cáncer del epitelio.

El hipoparatiroidismo debe ser tratado con suplementación de calcio, magnesio y vitamina D.

Se debe buscar la presencia de asplenia y así administrar vacunas para neumococo, meningococo y haemophilus influenza.

A los pacientes que aun no han presentado enfermedad de Addison, se les debe determinar anticuerpos anti 21 hidroxilasa si se encuentran disponibles, sino debe controlarse cortisol basal y ACTH y/o test de ACTH para cortisol anualmente (1).

TABLA 3. IDENTIFICACIÓN DE AUTOANTÍGENOS Y TEJIDOS AFECTADOS EN CADA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Enfermedad	Autoantígeno	Tejido/Célula
Enfermedad De Graves	Receptor de TSH	Tirocito
Tiroiditis Hashimoto	TPO/Tg	Enzima /Proteína
Hipoparatiroidismo	Receptor sensor de calcio	Paratiroides
Diabetes Mellitus 1	GAD, ICA, IAA, IA-2	Célula β
Enfermedad de Addison	21OH, 17OH, P450 scc	Enzimas
Hipogonadismo	17OH, CYP 450 scc	Células Leydig/Teca
Gastritis Autoinmune	Protón/potasio ATP asa	Células Gástricas
Anemia Perniciosa	Factor Intrínseco	Células Parietales
Enfermedad Celíaca	Transglutaminasa	Intestino Delgado
Vitiligo	Tirosinasa	Melanocitos
Alopecia Areata	Tirosinhidroxilasa	Folículo piloso

Ref. (7)

En los pacientes que aun no han presentado diabetes tipo 1 se les debe determinar anticuerpos antiislotes, anti GAD y anti insulina (TABLA 3), con seguimiento de glicemia cada tres a seis meses.

El estudio genético del GEN AIRE se puede realizar para confirmar la enfermedad en el paciente con SPG1, pero aun más importante es hacerlo en hermanos o familiares menores que el caso índice.

SINDROME POLIGLANDULAR TIPO 2 (SPG 2):

Es una condición rara, pero bastante más frecuente que el SPG1, también llamado Síndrome de Schmidt. Tiene una prevalencia de 1.4 – 2 por 100.000 habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos, pero es más frecuente que ocurra en mujeres en la edad media de la vida y es muy raro que ocurra en la niñez.

I.- Componentes del cuadro clínico:

Se caracteriza por la presencia de Insuficiencia Suprarrenal Autoinmune (Enfermedad de Addison), asociada a enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1.

La Enfermedad de Addison está presente en el 100% de los casos, la enfermedad tiroidea en el 69 a 82% y la diabetes mellitus tipo 1 en el 30 a 52% de los pacientes (3).

En el inicio de la Enfermedad de Addison los anticuerpos anti corteza suprarrenal y los anticuerpos anti 21 hidroxilasa son detectables en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con tiroiditis crónica presentan frecuentemente anticuerpos anti tiroperoxidasa (ATPO) y anticuerpos antitiroglobulina (ATG) y los pacientes con Enfermedad de Graves presentan anticuerpos anti receptor de TSH (TRAB).

Los pacientes con Diabetes Tipo 1 frecuentemente presentan anticuerpos positivos tales como ICA (anticuerpos anti-islotes), GAD (glutamato decarboxilasa), IAA (anti-insulina) y/o IA2 (anti-tirosina fosfatasa), especialmente al inicio de la enfermedad, incluso varios años antes de presentarla y al evaluar su presencia en los familiares directos, éstos tienen una prevalencia mayor a la de la población general.

En el SPG 2 la diabetes mellitus 1 y la enfermedad de Graves generalmente se presentan antes de la Enfermedad de Addison, en cambio la Tiroiditis Crónica Autoinmune (Enfermedad de Hashimoto) puede presentarse al mismo tiempo o después de la Enfermedad de Addison.

Conociendo la historia natural de SPG 2 y sus diferentes formas de presentación, adquiere importancia el valor de los anticuerpos en estos pacientes, es decir, algunos autores recomiendan que en el debut de una diabetes mellitus 1 se midan los anticuerpos correspondientes a la diabetes más los tiroideos y los ACA y AC 21OH, si están disponibles. Este enfrentamiento podría identificar precozmente a los pacientes susceptibles de presentar un SPG 2, lo cual podría reducir morbilidad e incluso mortalidad, al detectar precozmente una posible insuficiencia suprarrenal en el curso de la enfermedad.

Se debiera considerar como “la punta del iceberg” a los pacientes que presentan una enfermedad autoinmune que conforma un SPG, en este sentido, el estudio funcional en forma regular de las otras patologías también debe recomendarse, ya que muchas veces se las podrá encontrar en estado subclínico y su enfrentamiento será precoz, y con menor morbilidad que en casos donde no se les ha sospechado previamente. Así, se recomienda realizar estudio de TSH, T4 libre, test de ACTH y curva de glucosa, obviando el estudio que no corresponda cuando la enfermedad ya esté presente. Esto también se recomienda en los otros tipos de SPG, como por ejemplo, solicitar PTH y perfil bioquímico en patologías con sospecha de SPG 1 (Tabla 4).

TABLA 4. SCREENING PARA ESTUDIO DE SPG

Test Funcionales:

TSH, T4I, Cortisol AM, Glicemia, FSH, LH, Testosterona, Estradiol.
Test De Acth Para Cortisol.
Electrolitos Plasmáticos.
Hemograma VHS.
Perfil Bioquímico PTH (SpG 1).

Autoanticuerpos Contra:

Islotes, GAD, IA2.
TPO, Receptor de TSH.
21 Hidroxilasa, Corteza Suprarrenal.
Celulas Parietales, Factor Intrínseco.
Transglutaminasa.

Estudio Molecular:

Gen Aire (SPG1)
Tipificación HLA (solo propósito científico en SPG2)

Ref. (7)

Otras enfermedades autoinmunes pueden estar presentes en SPG 2 con sus respectivos autoanticuerpos incluso precediéndolas, aunque con menor frecuencia que en SPG 1, tales como vitíligo, alopecia, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipofisitis autoinmune, *miastenia gravis*, gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa y hepatitis autoinmune.

II.- Patogenia:

Modelos animales sobre la patogenia del SPG 2 son compatibles con la teoría de una infección viral que desencadena una enfermedad autoinmune.

El llamado "mimetismo molecular" se caracteriza por una respuesta inmune a un agente del ambiente que tiene una reacción cruzada con un antígeno del huésped, lo que resulta en enfermedad (7).

También se le ha atribuido un rol a una disregulación de la vía apoptótica. Una disfunción de la vía apoptótica Fas o la producción de factores solubles incluyendo Fas solubles y Fas ligados, puede tener relación con la patogenia de la enfermedad endocrina autoinmune. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 se ha postulado una susceptibilidad aumentada de las células β de los islotes de Langerhans a la inducción de apoptosis por linfocitos T citotóxicos, presumiblemente a través de estos receptores de superficie de la vía Fas, lo que podría ser responsable de una muerte facilitada de las células β (7).

III.-Inmunogenética:

El SPG 2 generalmente se presenta en varias generaciones de una misma familia.

Es una enfermedad autosómica dominante, pero con penetrancia incompleta, es decir, se ha encontrado una frecuencia aumentada de enfermedad autoinmunes en familiares de primer grado de pacientes con SPG 2. Es una enfermedad poligénica, no como el SPG1 cuya alteración está en un sólo gen, es decir, es una enfermedad monogénica.

De los modelos animales en enfermedad autoinmune, se ha podido deducir que los genes que se ocupan del complejo mayor de histocompatibilidad, en particular los de respuesta inmune tales como los HLA-DQ Y HLA DR, son esenciales en gatillar la enfermedad (8). Dentro de estos destacan los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6 y el gen del antígeno linfocitario citotóxico T (CTLA-4) en el cromosoma 2 (2q33) que comprende 4 exones y codifica para una proteína que actúa como moduladora de la activación de células T.

Muchos SPG 2 se asocian con una frecuencia aumentada de los haplotipos HLA A1, B8, DR3, DQA1*0501, DQB1*0201. La Enfermedad de Addison se asocia fuertemente a DR3 y DR4 (7).

Dado que es multifactorial no se recomienda realizar estudio genético en SPG 2, salvo que sea con fines científicos.

SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO 3

Corresponde a la asociación entre enfermedad autoinmune tiroidea y otra enfermedad autoinmune donde no se encuentre la Enfermedad de Addison.

Se ha descrito asociación entre enfermedad autoinmune tiroidea como Tiroiditis de Hashimoto, mixedema idiopático, Enfermedad de Graves y Oftalmopatía de Graves con Síndrome de Hirata, Diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis linfocitaria, falla ovárica prematura, gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, vitíligo, alopecia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, lupus, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis, síndrome antifosfolípidos, esclerosis sistémica entre otros.

SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO 4

Se refiere a la combinación de dos o más enfermedades autoinmunes que no clasifiquen en las categorías anteriores. Por ejemplo, Enfermedad de Addison más hipogonadismo.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO 2 (SPG3 Y SPG4):

En el presente, el tratamiento del síndrome poliendocrino está condicionado por el manejo de cada trastorno individual, es decir, por la sustitución de cada hormona deficitaria.

Una de las consideraciones más importantes en este tema es la siguiente: Frente a un paciente con hipotiroidismo debe sospecharse la concomitancia con enfermedad de Addison, dado que el inicio de la terapia con levotiroxina puede precipitar una crisis addisoniana. De confirmarse la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento con glucocorticoides debe preceder a la administración de levotiroxina. Esto se debe a que la sustitución con levotiroxina aumenta el metabolismo hepático del cortisol, lo que contribuye a manifestar una falla adrenal latente.

Otro aspecto fundamental en estos síndromes es la sospecha y detección precoz de los componentes de cada uno de estos trastornos para evitar morbilidad e incluso mortalidad, por ejemplo evitar un debut de diabetes mellitus con cetoacidosis o hipotensión severa en el caso de una insuficiencia suprarrenal. Por tal motivo se recomienda realizar estudios funcionales con cierta frecuencia en pacientes que ya presentan uno o más de los componentes del síndrome. Por ejemplo, en un paciente portador de Diabetes Mellitus 1, siempre debe considerarse la posibilidad de un hipotiroidismo y/o una insuficiencia suprarrenal agregada, solicitando TSH, T4 libre, cortisol basal, electrolitos plasmáticos (ELP) y eventualmente un test de ACTH para cortisol.

Además de los estudios funcionales se puede adelantar aun más solicitando los autoanticuerpos involucrados, tal como se describen en la Tabla 4.

Los autoanticuerpos pueden estar presentes mucho antes de que se manifieste la enfermedad, en el caso de los anticuerpos anti 21 hidroxilasa están presentes en más del 90% de los pacientes con Enfermedad de Addison y su detección precede a la enfermedad en la mayoría (8). El diagnóstico de enfermedad de Addison en ausencia de estos anticuerpos requiere buscar otras causas como tuberculosis o adrenoleucodistrofia.

Aunque hoy es posible predecir la Diabetes tipo 1 con la detección de anticuerpos antiisletos de Langerhans y/o anti GAD (glutamato decarboxilasa), no es posible alterar su progresión. En cambio, detectando anticuerpos anti transglutaminasa en enfermedad celíaca si existe un cambio en la progresión de la enfermedad retirando el gluten de la dieta, lo que resulta relevante en el pronóstico del paciente.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que comienzan con episodios de hipoglicemia, especialmente nocturnas, o que sus requerimientos de insulina comienzan a bajar, hay que considerar la posibilidad de estar frente a un signo temprano de insuficiencia suprarrenal (7).

En el SPG 2, uno de cada siete parientes presentará un trastorno endocrino autoinmune, siendo la tiroiditis autoinmune la presentación más común, por lo que se recomienda estudio de función tiroidea y de anticuerpos antitiroideos con cierta frecuencia en esta población.

Finalmente, lo más importante para diagnosticar y tratar a tiempo a estos pacientes es sospechar precozmente que se está frente a un síndrome poliglandular autoinmune.

En cuanto al estudio genético, en la actualidad se recomienda sólo en SPG 1 con la detección del gen AIRE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AW. Michels, GS. Eisenbarth. Immunologic Endocrine Disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 February ; 125(2 Suppl 2): S226–S237.
2. MS. Anderson. Update in Endocrine Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3663-3670, 2008.
3. C.Betterle, C.Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews*, June 2002,23(3):327-364.
4. M. Neufeld , N. MacLaren, RM. Autoimmune Polyglandular Syndromes. Blizzard. *Pediatric Annals* 1980; 9:154-62.
5. M.Alimohammadi et Al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 and NALP5, a Parathyroid Autoantigen. *N Engl J Med* 2008;358:101828.
6. D. Capalbo, MD, G. Giardino, L. De Martino, L. Palamaro, R. Romano, V. Gallo, E. Cirillo, M. Salerno, C. Pignata. Genetic Basis of Altered Central Tolerance and Autoimmune Diseases: A Lesson from AIRE Mutations. *International Reviews of Immunology*, 31:344–362, 2012.
7. GJ. Kahaly. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *Presse Medicale*. 41:e663-e670, 2012.
8. GS. Eisenbarth, PA. Gottlieb. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79.

La autora declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL MINERALOCORTICOIDEA

MINERALOCORTICOID ARTERIAL HYPERTENSION

DR. CARLOS E. FARDELLA B. (1) (2), DR. CRISTIAN A. CARVAJAL (1) (4), DRA. CARMEN CAMPINO(1) (5), DRA.ALEJANDRA TAPIA (1) (6), DR. HERNÁN GARCÍA (3) (5), DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ-AGUAYO (3) (5)

1. Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Profesor Titular.
3. División de Pediatría. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Tesista doctorado.
5. Profesor asociado.
6. Bioquímica.

Email: cfardella@med.puc.cl

Financiamiento:

Proyectos FONDEF IDeA CA12i10150, FONDECYT 1130427, SOCHED 2012-04 & IMII P09/016-F. CAC es becado doctoral de la Comisión Nacional y Científica de Chile (CONICYT).

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de hipertensión más prevalentes. Entre las causas más conocidas está el hiperaldosteronismo primario (HAP). A nivel renal, la aldosterona reabsorbe sodio y agua aumentando el volumen intravascular y la presión arterial. Actualmente la prevalencia de HAP, detectada por la razón aldosterona/actividad renina plasmática (ARR) que es considerado el mejor test de screening, es cercana al 10% en población hipertensa. Por otra parte, defectos congénitos o adquiridos en la enzima 11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) resultan en una ineficiente inactivación de cortisol a cortisona favoreciendo la aparición de hipertensión por activación del receptor mineralocorticoide. La actividad de esta enzima se evalúa midiendo la razón cortisol/cortisona en suero o en orina de 24 horas. Recientemente, hemos observado déficit parciales de la actividad de la enzima 11 β -HSD-2 en alrededor del 15% de los pacientes hipertensos esenciales los que podrían ser tratados con bloqueadores específicos del receptor mineralocorticoide y/o con corticoides de acción prolongada sin actividad mineralocorticoide como dexametasona o betametasona.

Palabras clave: Hipertensión arterial mineralocorticoidea, hipera-aldosteronismo primario, aldosterona, hipertensión secundaria.

SUMMARY

Mineralocorticoid-dependent hypertension represents one of the most prevalent causes of secondary hypertension. Primary aldosteronism (PA) is a known cause of hypertension (HT). In the kidney, aldosterone increases reabsorption of sodium and water increasing intravascular volume and blood pressure. To date, the PA prevalence is about 10% in hypertensive population detected by the aldosterone / plasma renin activity ratio (ARR) which is considered the best screening test. Moreover, congenital or acquired defects in the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) results in an impaired inactivation of cortisol to cortisone leading to the development of hypertension by mineralocorticoid receptor activation. The activity of this enzyme is assayed by measuring the cortisol/cortisone ratio in serum or in urine of 24 hrs. Recently, we have observed partial deficiency of the 11 β -HSD-2 enzyme activity in about 15% of the essential hypertensive patients who could be treated with mineralocorticoid receptor-specific blockers and/or long-acting corticosteroid without mineralocorticoid activity as dexamethasone or betamethasone.

Key words: Mineralocorticoid hypertension, primary hyperaldosteronism, aldosterone, secondary hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de hipertensión más prevalentes. La causa más común es el hiperaldosteronismo primario (HAP) que se presenta en 5% al 15% de la población de hipertensos y el déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). Además, existen causas infrecuentes como el síndrome de Liddle y las formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que son más comunes de ser diagnosticadas en población pediátrica.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (HAP)

El HAP es una de las causas conocidas de hipertensión arterial secundaria. En estos casos la HTA es secundaria a una excesiva y autónoma producción de aldosterona, que a nivel renal induce un aumento en la reabsorción de sal y agua, lo que se traduce en un aumento del volumen intravascular y secundariamente en elevación de la presión arterial (1). Tradicionalmente la prevalencia del HAP ha sido estimada en menos del 1% de los hipertensos cuando la hipokalemia es usada como test de *screening* (2). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que el HAP puede ser mucho más prevalente cuando se miden aldosterona plasmática (AP), la actividad de renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP (ARR) en el *screening* de esta enfermedad. En el presente milenio, múltiples estudios han usado la determinación de la relación ARR como *screening* de HAP y han usado el test de supresión con fludrocortisona (TSF) o sobrecarga salina (TSS) para confirmar el diagnóstico (3). Los resultados de estos estudios demuestran que la prevalencia de HAP alcanza cifras cercanas al 5-20% de la población de hipertensos (4). Estas cifras son más altas cuando se consideran hipertensos más severos (estados 2 y 3 del JNC-VI, the *Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*), donde las cifras pueden elevarse hasta el 15% y en pacientes refractarios a terapia antihipertensiva donde la prevalencia puede llegar hasta el 20% de la población estudiada (5). Además, estos estudios han mostrado que la minoría de los casos presenta hipokalemia, por lo que se ha acuñado el término de HAP normokalémico para identificar esta entidad. Estas evidencias han llevado a plantear que el HAP sería una condición patológica continua en la cual solo una minoría de los sujetos afectados presentaría el cuadro clínico clásico con hipokalemia (6, 7).

La importancia de diagnosticar el HAP, ha tomado relevancia en los últimos años no sólo por su alta prevalencia sino también por los efectos deletéreos de la aldosterona en varios órganos, como ocurre en el corazón y vasos sanguíneos vía receptores no epiteliales e independientes de los cambios en la presión arterial. Este efecto deletéreo en el sistema cardiovascular incluye fibrosis miocárdica, reducción de la fibrinólisis y disfunción endotelial. El estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) y EPHEUS (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) demostraron que la adición de un antagonista de aldosterona a la terapia antihipertensiva, reducía la mortalidad en 30% en pacientes con falla cardíaca tipo IV y reducía

la mortalidad en 15% en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo al miocardio (IAM), respectivamente (8, 9). Por su parte, los pacientes con HAP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los esperados para sus niveles de presión arterial, mayor hipertrofia ventricular izquierda, accidente vascular encefálico, e IAM que los pacientes hipertensos esenciales (10). En pacientes con HAP se han observado hallazgos similares, en particular, una patología vascular necrotizante con una marcada infiltración leucocitaria inflamatoria perivasculosa.

En relación a la etiología del HAP, los subtipos más prevalentes son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático (HI), el adenoma productor de aldosterona (APA) y la hiperplasia adrenal primaria (HP), cuya prevalencia es cercana al 65%, el 35% y el 1% de los HAP, respectivamente. Otras causas son el hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) (aldosteronismo remediable por glucocorticoides) y el HF-II (aldosteronismo no remediable por glucocorticoides) y el HF-III.

Enfoque diagnóstico del HAP

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario está destinado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona del eje renina angiotensina y para ello se utilizan test de *screening* y confirmatorios.

1. Test de *screening* del HAP. La hipokalemia ha sido considerada como el elemento clásico para el diagnóstico de HAP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que niveles disminuidos de potasio plasmático se presentan solo en 20% de los pacientes afectados por un HAP (11). El potasio plasmático puede ser influenciado por la severidad y duración del hiperaldosteronismo, la ingesta de sodio y la sensibilidad de los túbulos renales a la aldosterona. De esta forma, el HAP normokalémico constituye la forma más común de presentación de la enfermedad, y la variante hipokalémica probablemente la forma más severa de la enfermedad.

La determinación aislada AP o ARP no es suficiente para el diagnóstico de HAP, en ambos casos hay condiciones que pueden inducir a errores en la determinación. Este margen de error puede ser disminuido si se calcula la relación ARR. Una ventaja de la determinación de la relación es que se ve menos afectada por la administración de drogas y por la posición de los sujetos, permitiendo su uso bajo condiciones menos restrictivas (12). A pesar de esto, debe tenerse presente qué drogas como los diuréticos y los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden dar falsos negativos y el propranolol falsos positivos (Tabla 1). Las muestras de AP y ARP deben ser tomadas entre las 8 y las 10 AM después de que el paciente ha permanecido sentado por 15 minutos, y no necesariamente después de estar acostado por 2 horas como indicaba el protocolo original (13). Los valores de la ARR más usados son entre 20 y 40 cuando la AP es determinada en ng/dl y la ARP ng/ml/h y la conversión con otras unidades ha sido previamente comunicada (14). Recientemente nuestro grupo estudió niños y estableció que la ARR es más baja que en adultos, estableciendo un punto de corte para ARR de 10 (15).

TABLA 1. EFECTO DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS EN LOS NIVELES DE ALDOSTERONA Y ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA

DROGA	AP	ARP	AP/ARP	DIAGNÓSTICO
Beta-Bloqueadores, Clonidina	↓	↓↓	↑	FP
Doxazosina, Prazosina, Hydralazina	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑↑	↓↓	FN
AINES	↓	↓↓	↑	FP
IECA	↓	↑	↓	N/FN
ARA2	↓	↑	↓	FN
Bloqueadores de canales de calcio	N/↓	N/↑	N/↓	N/FN

AP: aldosterona plasmática; ARP: actividad renina plasmática; AINES: anti-inflamatorio no esteroide; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensinógeno; ARA2: bloqueadores receptor de angiotensina. FN: falso negativo; FP: falso positivo; N: normal. (Tomado de referencia 14).

2. Test confirmatorios más usados en el HAP. La confirmación del diagnóstico de HAP se basa en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de un test de supresión. Los más usados son:

a. Test de fludrocortisona: los niveles de AP son medidos en la condición basal y después de 4 días de administrar acetato de fludrocortisona (0,4 mg/día, 0,1 mg c/6h) bajo una dieta suplementada con sodio, 110 mmol/día. Las muestras de sangre se toman al quinto día a las 08:00 AM. El test de fludrocortisona es considerado positivo cuando la AP mantiene valores sobre 5 ng/dl (16).

b. Test de sobrecarga o infusión salina: consiste en la administración de una solución salina isotónica de 500 ml/hora durante dos a cuatro horas. La persistencia de niveles de AP sobre 5 ng/dl confirma en diagnóstico de HAP (se mide AP a las 9 AM previo a la infusión y al término de ella). Los autores recomiendan que ambos test sean cuidadosamente monitorizados en ancianos y evitados en pacientes con hipertensión severa, insuficiencia cardíaca severa, accidente vascular, o infarto de miocardio.

c. Prueba de captopril: se efectúa en posición sentada por al menos 60 min antes y durante toda la prueba. A las 9 AM se administra 25 mg de captopril oral y a los 120 min se mide AP y actividad de renina plasmática. El test es positivo si al final la ARR es >30 ó la AP es >8.5 ng/dl. Esta prueba está más indicada en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen (17).

Estudios de Localización del HAP

Los procedimientos de localización deben ser llevados a cabo solo después que el diagnóstico de HAP ha sido establecido y son la Tomografía Axial Computada (TAC) y el muestreo de venas suprarrenales.

1. La TAC es un procedimiento muy útil para detectar la mayoría de los adenomas, aún cuando estos sean menores de 5 mm. En pacientes

con HI las glándulas suprarrenales aparecen crecidas en forma bilateral o pueden también aparecer de tamaño normal. Aunque no hay una medición exacta del tamaño de la glándula suprarrenal, la TAC es considerada anormal cuando cualquier área de ella es mayor de 10 mm (18). En cambio, los adenomas aparecen como una masa unilateral de baja densidad, generalmente menores de 2 cm. de diámetro. La detección de un nódulo mayor de 6 cm. podría hacer sospechar la presencia de un carcinoma suprarrenal (19). La más clara desventaja de la TAC es cuando la bioquímica de HAP no es claramente definida y la presencia de un incidentaloma podría ser erróneamente confundida con un adenoma. Más aún, una hiperplasia micro-macro nodular con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma. La experiencia con resonancia nuclear magnética (RNM) no parece ofrecer ventajas sobre la TAC.

2. Muestreo de venas suprarrenales. Es considerado el método más confiable para probar lateralización como ocurre en los casos de adenoma ó HP. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera cateterización exitosa si el cortisol es 2 veces mayor en la vena suprarrenal respecto a la vena cava que sirve de control. Se considera que existe lateralización positiva cuando la razón aldosterona/cortisol es > 4 veces a la observada en la vena suprarrenal contralateral. Este procedimiento se realiza bajo infusión de ACTH. Este método requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal. Se recomienda especialmente en sujetos mayores de 40 años en presencia de nódulos suprarrenales, ya que es muy frecuente observar incidentalomas que pueden determinar un falso positivo al estudio de imágenes.

Diagnóstico de HAP Familiar

Existen 3 formas de HAP familiar el tipo 1 (HF-I), el tipo 2 (HF-II) y recientemente ha sido descrito el tipo 3 (HF-III), los cuales difieren en sus formas de presentación y bases genético moleculares.

1.- Diagnóstico del HF-I. El HF-I es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifica para la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico el cual tiene actividad aldosterona sintasa pero es regulado por ACTH (20, 21). Este gen quimérico contiene en su porción amino terminal 3' los elementos que determinan la respuesta a ACTH fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2 (Figura 1). Este gen es expresado en la zona fasciculata y determina la sobre producción de aldosterona y de los esteroides adrenales 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y por tanto son supresibles con glucocorticoides. En la actualidad, es posible detectar la presencia del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 usando la técnica de *long-extension* PCR, también llamado XL-PCR (1, 22, 23). En pacientes con HF-I la elevación de 18-hidroxicortisol puede ser 4-10 veces el valor normal, en cambio en APA la elevación es discreta y en HI normales (24). Recientemente nuestro grupo estudió niños hipertensos y encontró una prevalencia del 4% de HF-I (25). En la actualidad este test genético se encuentra disponible en la Red de Salud UC.

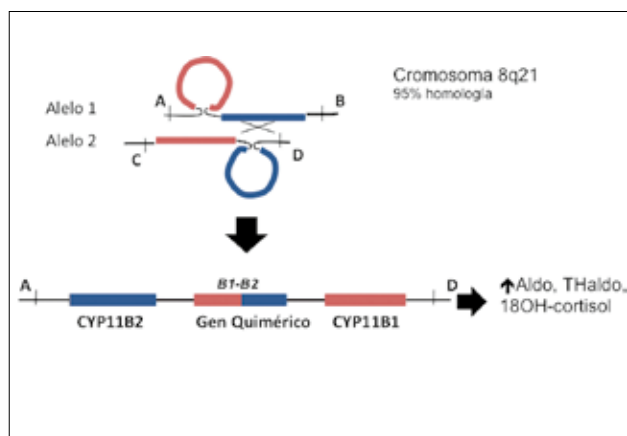


Figura 1. Gen quimérico CYP11B1/CYP11B2. La recombinación desigual entre el gen encargado de la síntesis de aldosterona (CYP11B2) y cortisol (CYP11B1) genera un gen quimérico en cromosoma 8, con secuencias reguladoras pertenecientes a CYP11B1 y secuencias codificantes de CYP11B2. La localización del gen quimérico en la zona fasciculata en la corteza de la glándula suprarrenal, permite una elevada síntesis de aldosterona dado que se encuentra regulado por ACTH y no por angiotensina II.

2.- Diagnóstico de HF-II. Esta forma de presentación es clínicamente indistinguible de HAP esporádico, respecto a la edad de diagnóstico, género, frecuencia de hipokalemia, AP, ARP (26). El HF-II puede presentarse como una hiperplasia adrenocortical bilateral o como un adenoma. El modo de herencia del HF-II se mantiene especulativo, pero la transmisión vertical sugiere una herencia dominante autosómica. Se especula que el gen responsable estaría localizado en el cromosoma 7 (cr 7p22) asociado a HF-II.

3.- Diagnóstico de HF-III. Es una forma autosómica dominante de hiperaldosteronismo causada por una mutación en el gen KCNJ5,

el cual codifica para un canal selectivo para el ion potasio. Este cuadro se caracteriza por niveles elevados de aldosterona, ARR y 18-hidroxicortisol (27). Al ocurrir la mutación se produce un aumento de la conductancia al sodio que induce la despolarización de la membrana, lo que induce secundariamente un aumento de la síntesis de aldosterona y proliferación de las células de la glomerulosa. Sin embargo, publicaciones recientes han demostrado que APA del tipo esporádicos presentan entre un 14 al 65% de mutaciones en el gen KCNJ5. Más aún, todas las mutaciones comunicadas corresponden a la G151R (sustituye arginina por glicina en el aminoácido 151) o L186R (sustituye arginina por leucina en el aminoácido 186) (28-30).

Terapia del HAP

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbi-mortalidad asociada con la hipertensión, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. La aproximación terapéutica del HAP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA e hiperplasia adrenal primaria. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los períodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La corrección quirúrgica del HAP generalmente normaliza o disminuye significativamente las cifras de presión arterial (31). La persistencia de la hipertensión puede estar relacionada con la severidad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva o por la coexistencia de hipertensión esencial.

El tratamiento farmacológico es la terapia de elección para pacientes afectados por HI. La espironolactona, un antagonista de aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 25-100 mg/día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, su uso produce efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. La eplerenona es un nuevo antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides recientemente aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. La ventaja con respecto a la espironolactona es que la eplerenona no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona y por ende aparece como una droga de elección para el manejo de estos pacientes. Otras alternativas de tratamiento son el amiloride y el triamterene, drogas que impiden la acción de aldosterona al inducir un bloqueo del canal de sodio a nivel renal y con ello impiden la retención de sodio y la pérdida de potasio (32). El nifedipino, un bloqueador de los canales de calcio, también ha mostrado ser efectivo en el control de la presión arterial, pero los resultados a largo plazo han sido poco alentadores. En los pacientes con un HF-I el tratamiento de elección es la dexametasona a bajas dosis entre 0.125-0.5 mg/día (33). Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobre dosificación.

OTRAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MINERALOCORTICOIDE

1. Déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2).

La regulación del cortisol es importante para controlar la presión arterial. A nivel celular, la concentración de cortisol está regulada por la actividad de las enzimas 11 β -HSD2 que inactiva el cortisol en cortisona y 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) que convierte la cortisona inactiva a cortisol (34).

En condiciones normales, la 11 β -HSD-2 inactiva el cortisol a cortisona principalmente en los tejidos donde se expresa el receptor de mineralocorticoides, como el riñón y el colon (Figura 2). Esta inactivación tiene la función de proteger al receptor mineralocorticoideo (MR) del exceso de cortisol en estos tejidos, dado que esta hormona circula en mayor concentración que la aldosterona y tiene gran afinidad por el MR lo que produciría una activación del receptor, aumentando la reabsorción de agua y sal, con la consecuente expansión de volumen e hipertensión (35).

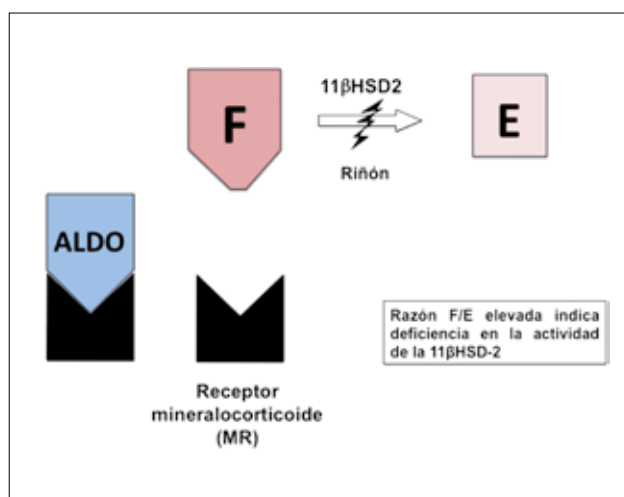


Figura 2. Actividad de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). La enzima 11 β -HSD2 es la encargada de inactivar el cortisol (F) en cortisona (E) y con ello impedir que active el receptor de mineralocorticoides. Cuando existe un déficit de esta enzima, el cortisol no es inactivado y puede unirse libremente al receptor de mineralocorticoides, activándolo.

Los defectos congénitos o adquiridos en la enzima 11 β -HSD2 resultan en un exceso de actividad mineralocorticoide cortisol-dependiente. El déficit congénito autosómico recesivo fue descrito por primera vez por Ulick en 1979 quien acuñó el término de síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SEAM) (36). Su presentación clínica clásica incluye: bajo peso al nacer, retraso del crecimiento, talla baja, hipertensión severa, hipokalemia, supresión en la ARP y aldosterona indetectable (37).

Existe una creciente evidencia de que un déficit parcial en la actividad de la 11 β -HSD2, ya sea por mutaciones, polimorfismos e inhibidores endógenos ó exógenos, pueden desempeñar un papel en el desencadenamiento de la hipertensión. Su actividad se puede estudiar mediante la

relación cortisol /cortisona en suero (8-10 AM) ó en orina de 24 hrs (34). En una reciente publicación de nuestro grupo, observamos un déficit parcial de la actividad de la enzima 11 β -HSD2 en el 15,7% de los pacientes hipertensos esenciales estudiados (37). Estos nuevos hallazgos son de gran importancia para el manejo, ya que los pacientes afectados por un déficit parcial de 11 β -HSD2 podrían ser tratados con el bloqueo específico del receptor mineralocorticoide y/o con corticoides de acción prolongada sin actividad mineralocorticoide como dexametasona o betametasona.

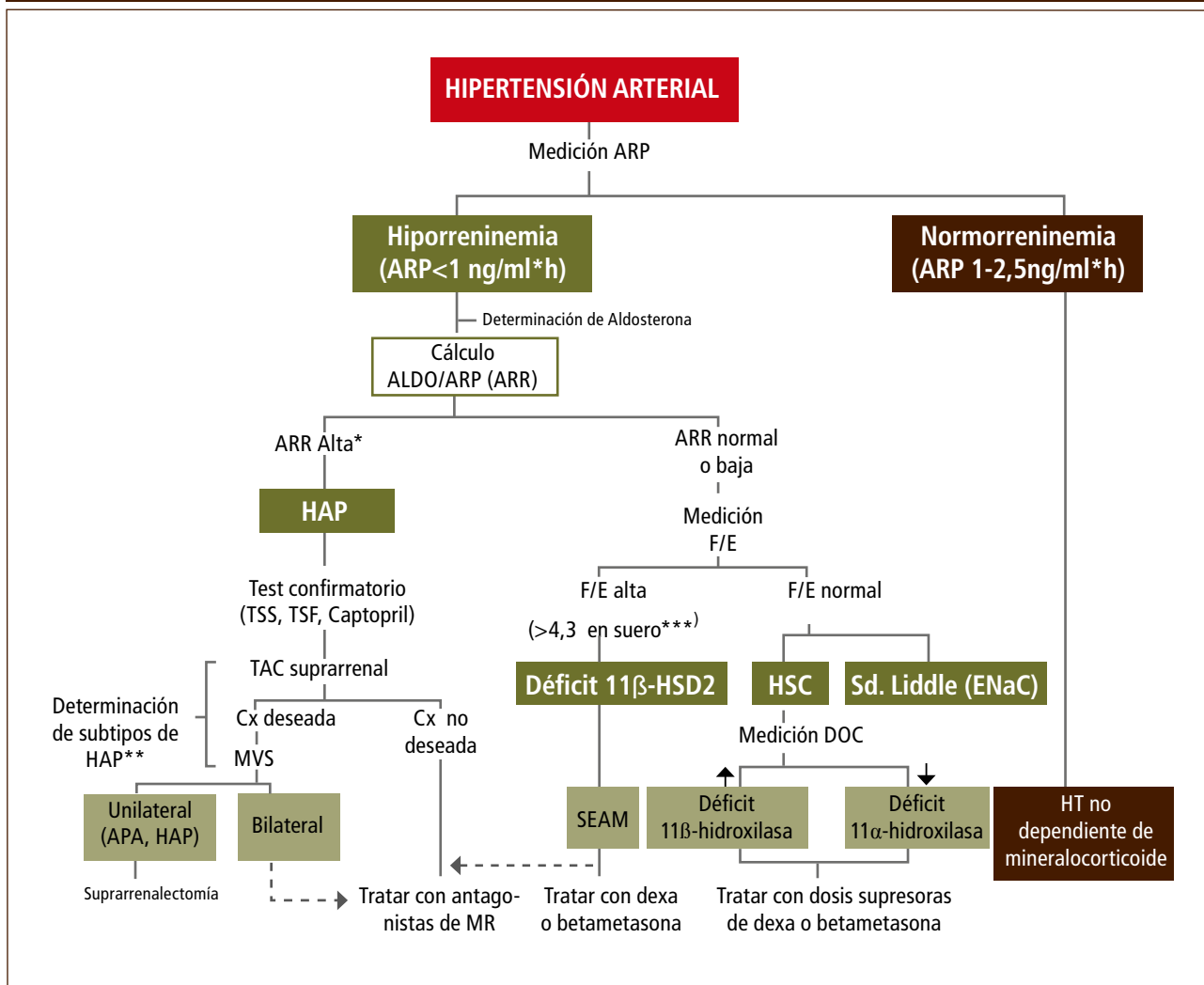
2. Síndrome de Liddle. Este síndrome es causado por mutaciones en el canal epitelial renal de sodio (ENaC). Este canal es considerado el paso limitante para la absorción de sodio en el túbulo distal y está compuesto por 3 subunidades denominadas alfa, beta y gama. En el síndrome de Liddle se han encontrado mutaciones en las subunidades beta y gama. Como resultado de estas mutaciones se produce una activación constitutiva del canal que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio y agua y secundariamente a la expansión del volumen intravascular. Este desorden es heredado en forma autosómica dominante y los pacientes afectados presentan hipertensión y niveles suprimidos de renina y aldosterona. Este desorden responde a inhibidores del transporte epitelial de sodio como es el triamterene, pero no a antagonistas del receptor de mineralocorticoides como es la espironolactona. Los pacientes afectados también responden al trasplante renal, lo cual resulta en normalización de la presión arterial y de las alteraciones hidroelectrolíticas.

3. Formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita.

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la causa más común y está presente en el 5% de todos los casos. Este desorden es causado por mutaciones en el gen CYP11B1, que codifica para la enzima 11 β -hidroxilasa el cual es el encargado de convertir el deoxicortisol a cortisol. Como consecuencia de la deficiente producción de cortisol, la concentración de ACTH se eleva, estimulando la esteroidogénesis suprarrenal y con ello la elevación de los niveles plasmáticos de deoxicorticosterona. Dado que la deoxicorticosterona tiene actividad mineralocorticoidea, su exceso causa retención de sal y agua, supresión de renina y aldosterona e hipertensión arterial. Este desorden responde a dosis supresoras de dexametasona. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una forma rara de hiperplasia suprarrenal causada por defectos en el citocromo P450c17, enzima que tiene actividad de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. Este desorden es caracterizado por la ausencia de la síntesis de esteroides sexuales y por una disminución de la síntesis de cortisol con hipersecreción compensatoria de ACTH. La ACTH estimula la síntesis de grandes cantidades de deoxicorticosterona y corticosterona, lo cual determina la aparición de hipertensión arterial. Las bases moleculares de este defecto han sido clarificadas en al menos dos docenas de pacientes, identificando al menos 17 diferentes lesiones en el gen CYP17 que codifica para el citocromo P450c17. Los pacientes afectados pueden ser tratados con dosis supresoras de dexametasona.

En resumen en la Figura 3 se muestra un algoritmo para la identificación de los distintos sub-tipos de hipertensión arterial mineralocorticoidea.

FIGURA 3. ALGORITMO PARA LA DETECCIÓN, CONFIRMACIÓN Y ANÁLISIS DE SUBTIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MINERALOCORTICOIDEA



Abreviaciones: ARP: actividad renina plasmática; ARR: razón aldosterona/ARP; HAP: hiperaldosteronismo primario; F: cortisol; E: cortisona; TSS: test de sobrecarga salina; TSF: test de supresión con fludrocortisona; TAC: tomografía axial computerizada; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; Cx: cirugía; MVS: muestras de venas suprarrenales; APA: adenoma productor de aldosterona; MR: receptor mineralocorticoide; DOC: deoxicorticosterona; SEAM: Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; HE: hipertensión esencial. * Se considera la razón ARR ≥ 25 en adultos (5) y ≥ 10 en niños sugiere HAP 15 (15). ** Se sugiere el análisis genético de gen quimérico (HF-I) (14, 22). Para aquellos pacientes que son gen quimérico (GQ) positivo se recomienda la terapia con bajas dosis de betametasona. Si los niveles de ARR son muy elevados y GQ (-), se sugiere la presencia de HF-II o HF-III, para este último realizar un estudio genético para el gen KCNJ528. *** El punto de corte para la razón F/E corresponde a niños normotensos, valor que puede aumentar con la edad en sujetos normotensos (38).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann N Y Acad Sci* 2002;970:77-88.
- Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable "Essential" Hypertension. *JAMA* 1965;193:200-6.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-50.
- Fardella C, Carvajal C, Mosso L. Primary Hyperaldosteronism in the Hypertensive Disease. *Curr Hypertens Reviews* 2006;2:36-40.

5. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-5.
6. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001;357:953-4.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
9. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
10. Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:454-9.
11. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000;14:311-5.
12. Montero J, Soto J, Fardella C, Foradori A, Valdes G. [Measurement of low levels of plasma renin activity. A methodological improvement]. *Rev Med Chil* 1998;126:151-4.
13. Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979;67:403-13.
14. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
15. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, et al. Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* 2010;56:391-6.
16. Vallotton MB. Primary aldosteronism. Part I. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:47-52.
17. Arteaga E, Baudrand R. Manual de endocrinología clínica. 2012 ed. Santiago, Chile: Mediterraneo; 2012.
18. Connell J, Haites N, Kenney P, Lee J. The adrenals. In: Lee JKT, Sager SS, Stanley RJ, JP H, eds. *Computed body tomography with MRI correlation*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press 1998:1171-208.
19. Reznick RH, Armstrong P. The adrenal gland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:561-76.
20. Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L, et al. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8327-31.
21. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995;18:495-511.
22. Carvajal CA, Stehr CB, Gonzalez PA, et al. A de novo unequal cross-over mutation between CYP11B1 and CYP11B2 genes causes familial hyperaldosteronism type I. *J Endocrinol Invest* 2011;34:140-4.
23. MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A, et al. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4328-31.
24. Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Fardella C. Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* 2001;38:688-91.
25. Aglony M, Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension* 2011;57:1117-21.
26. Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, et al. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3214-8.
27. Mulatero P, Williams TA, Monticone S, Veglio F. Is familial hyperaldosteronism underdiagnosed in hypertensive children? *Hypertension* 2011;57:1053-5.
28. Mulatero P. A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2972-4.
29. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331:768-72.
30. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2533-8.
31. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997;226:238-46; discussion 46-7.
32. Shenker Y. Medical treatment of low-renin aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:415-42.
33. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropic required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3313-8.
34. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005;186:251-71.
35. Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozowski ZS. Cloning and tissue distribution of the human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 1994;105:R11-7.
36. Ulick S, Levine LS, Gunczler P, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:757-64.
37. Campino C, Carvajal CA, Cornejo J, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 and type-1 (11beta-HSD2 and 11beta-HSD1) and 5beta-reductase activities in the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrine* 2009.
38. Campino C, Martinez-Aguayo A, Baudrand R, et al. Age-related changes in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2013;26:481-7.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.



Vivir más

I Simposio de Actualización en Oncología Cáncer en la Práctica Clínica Habitual

23 al 26 de Octubre de 2013

Auditorio **Dr. Mauricio Wainer Norman**, Lo Fontecilla 441, Las Condes



■ Expositores Extranjeros

Dr. George Netto

Asociado Profesor of Pathology, Urology and Oncology
Johns Hopkins University School of Medicine
Johns Hopkins International

Dr. William G. Nelson

Professor of Oncology /Professor of Medicine
Professor of Pathology
Professor of Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences /Professor of Urology
Director, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Marion I. Knott Professor of Oncology
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore MD, 1987

Dr. Mauricio Burotto

Medical Oncology Branch, Laboratory Of Molecular Biology NCI-NIH, USA

Charité Ricker, MS, CGC

Clinical Instructor of Medicine/Genetic Counselor /USC Cancer Genetics Program
University of Southern California, USA

■ TEMARIO

1º MÓDULO:

Epidemiología / Prevención / Registro de Tumores / Consejería Genética

2º MÓDULO:

Cáncer en la Era Post Genómica
Bases Biológicas, Nuevos Tratamientos Inmunología aplicada, Laboratorio Molecular)

3º MÓDULO:

Aspectos Diagnósticos en Cáncer Imágenes, Patología Molecular

4º MÓDULO:

Aspectos Clínicos y Terapia Quimioterapia / Radioterapia / Cirugía

5º MÓDULO:

Apoyo al Paciente Oncológico
Psicología: Dolor y Paliativo

6º MÓDULO:

Estado del Arte y Manejo Clínico de los Cánceres de mayor letalidad (Big Killers)

7º MÓDULO:

Aspectos Clínicos Oncológicos en la práctica diaria

Patrocinios

Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Colegio Médico de Chile A.G
American College of Surgeons
Universidad de Los Andes
Universidad Finis Terrae

Organiza Centro Clínico del Cáncer y Dirección Académica

Valores de inscripción Médicos \$50.000 · Becados \$25.000 · Otros profesionales \$20.000

■ Información e inscripciones

Auspicios



Dirección Académica, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, Las Condes.
Teléfonos (56-2) 26103255 - 26103151 - 26103250 Fax: (56-2) 26103259 E-mail: da@clc.cl
www.clc.cl/area-academica

LITIASIS RENAL: ESTUDIO Y MANEJO ENDOCRINOLÓGICO

NEPHROLITHIASIS: STUDY AND ENDOCRINOLOGICAL MANAGEMENT

DR. GILBERTO GONZÁLEZ V. (1)

1. Profesor Asociado. Departamento de Endocrinología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: ggonzale@med.puc.cl

RESUMEN

La litiasis renal es causa de importante morbilidad y costo económico, afectando hasta el 15% de la población. Además, la litiasis renal puede ser expresión también de enfermedades extrarrenales, entre las cuales destaca riesgo aumentado de osteoporosis. Estudios nacionales muestran que las causas de litiasis renal en Chile son similares a las comunicadas internacionalmente, destacando la hipercalciuria idiopática como el principal factor de riesgo. A pesar de los avances en técnicas urológicas de remoción de cálculo, éstas no modifican la historia natural de la litiasis renal. Así, en los pacientes sin tratamiento médico, la recurrencia es la regla más que la excepción. En esta revisión se actualiza el estudio y manejo endocrinológico de la litiasis renal, para el cual la evidencia muestra que éste es eficaz y seguro en la prevención de recurrencia de litiasis renal y control de enfermedades asociadas, complementando así el manejo urológico de esta importante enfermedad.

Palabras clave: Cálculos renales, hipercalciuria, hueso, osteoporosis, tiazidas.

SUMMARY

Nephrolithiasis is an important cause of significant morbidity and economic cost, affecting up to 15% of the population. In addition, the occurrence of a renal stone can also be an expression of extrarenal diseases, among which highlights an increased risk of osteoporosis. National studies show that the causes of kidney stones in Chile are similar to those reported internationally, highlighting idiopathic hypercalciuria as the main risk factor. Despite technical advances in urologic calculus removal, they

do not alter the natural history of renal stones. Thus, in patients without medical treatment, recurrence is the rule rather than the exception. This revision updates the study and endocrinological management of nephrolithiasis, for which the evidence shows that it is effective and safe in preventing recurrence of kidney stones and improves associated disease control, complementing the urological management of this important disease.

Key words: Kidney stones, hypercalciuria, bone, osteoporosis, thiazides.

INTRODUCCIÓN

Los cálculos renales son concreciones de diferentes sales minerales, incorporadas en una matriz orgánica, que se originan en el riñón o vías urinarias superiores. Cálculos cálcicos dan cuenta del 75-80% de los cálculos renales y son predominantemente de oxalato de calcio y en menor porcentaje por fosfato de calcio. El 20-25% restante, cálculos no cálcicos, corresponde a cálculos de ácido úrico (10%), de fosfato de amonio magnesiano (10%; estruvita o asociada a infecciones urinarias) y menos frecuentemente a cistina (1-2%) (1).

La litiasis renal es causa de considerable morbilidad debido al dolor, hematuria o infección que puede originar la eliminación de un cálculo. En EE.UU. se ha estimado que entre el 5 a 15% de la población desarrollará un episodio sintomático de litiasis renal antes de los 70 años. La incidencia máxima ocurre entre los 15 a 44 años de edad y la recurrencia espontánea es del 14%, 35%, 52% y 75%, después de 1, 5, 10 y 20 años respectivamente desde el primer episodio (1, 2). Así, la recurrencia es la regla más que la excepción, para el paciente con litiasis renal no tratada. La mortalidad general por litiasis renal es rara en la

actualidad, pero desde el punto de vista de función renal, en algunos centros en hasta el 1-2% de pacientes en diálisis es a consecuencia de complicaciones derivadas de litiasis urinaria. En este artículo se revisa, desde una perspectiva endocrinológica, el estudio y manejo médico de la litiasis renal en adultos (1-3).

PATOGENIA

La formación de un cálculo renal requiere necesariamente que la concentración de la sal formadora exceda su solubilidad en la orina, es decir, se encuentre en estado de supersaturación. Dependiendo de la especie predominante de la sal formadora, influirá también en su límite de solubilidad, el pH e interacciones iónicas. La etapa inicial para la formación de un cálculo renal es la aparición de la fase sólida o nido de cristales de la respectiva sal. Si cristales de una misma especie forman el nido, se habla de nucleación homogénea. Sin embargo, en una solución compleja como es la orina, cristales de un tipo pueden también arrastrar la precipitación de otros de distinto tipo. Esto último se denomina nucleación heterogénea y ha sido demostrada para la precipitación de cristales de oxalato de calcio inducida por cristales de urato monosódico o de fosfato de calcio. Una vez que se ha formado un nido, éste alcanza el tamaño suficiente para alojarse en el tracto urinario gracias al crecimiento y agregación de cristales e interacciones de éstos con la pared celular. La litogénesis renal puede obedecer también al déficit de inhibidores de la cristalización. Estos son sustancias presentes normalmente en la orina que actúan adhiriéndose a los sitios activos de los cristales antagonizando cualquiera de las etapas de la litogénesis. Citrato y magnesio corresponden a los inhibidores mayormente demostrados. Finalmente, factores secundarios

como anomalías anatómicas, infección o drogas poco solubles pueden conducir *per se* a la formación de cálculos. La patogenia de la litiasis renal es multifactorial e involucra alteraciones en mecanismos físico-químicos y biológicos que regulan la solubilidad de la orina. No todos los aspectos de la formación de cálculos renales son bien conocidos, ni tampoco el sitio exacto donde se inician éstos. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, es muy útil abordar el estudio y tratamiento de los pacientes con litiasis renal según la ocurrencia en estos de factores cuya evidencia para la formación de cálculo renal sí está bien establecida, los así llamados factores de riesgo que predisponen a la formación de litiasis renal (1, 2). La Tabla 1 muestra la definición y frecuencia de los principales factores de riesgo para litiasis renal en 143 pacientes chilenos referidos para estudio, junto a las causas principales para cada uno de éstos (3, 4). En la siguiente sección se resume para cada factor de riesgo de litiasis renal, sus atributos principales. Una revisión más detallada de éstos, puede encontrarse en referencias escogidas (1, 2).

FACTORES DE RIESGO PARA LITIASIS RENAL

1. Hipercalcemia. En condiciones de aporte normal de calcio (aproximadamente 1g/día), se define en adultos, hipercalcemia como la excreción urinaria de más de 250 mg de calcio/24 horas en mujeres y 300 mg/24 horas en hombres o en niños como > 4 mg/kg peso. Otros autores, dado la variabilidad de la ingesta cálcica en la población, prefieren definir hipercalcemia como la excreción urinaria de más de 200 mg de calcio/24 horas, en cualquier sujeto, después de por lo menos 7 días de dieta sin lácteos y normosódica. Dependiendo de estas definiciones y la población estudiada, la ocurrencia de hipercalcemia

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA LITIASIS RENAL EN PACIENTES CHILENOS

FACTOR DE RIESGO	DEFINICIÓN (ORINA DE 24 H)	INCIDENCIA* (%)	CAUSAS PRINCIPALES
Hipercalcemia	>250mg	40	Idiopática Hiperparatiroidismo 1°
Hiperuricosuria	>600 mg	35	Dietética
Hipocitraturia	>320 mg	31	Idiopática Acidosis metabólica
pH ácido	<5,5	15	Gota
Volumen urinario	<1 L	8	Dietética
Hipomagnesiuria	<50 mg	6	Dietética
pH alcalino	>6,8	7	Infección urinaria
Hiperoxaluria	>44 mg	2	Dietética Diarrea crónica
Cistinuria	>250 mg	2	Hereditaria

* Representa % entre 143 adultos chilenos referidos para estudio que tuvieron tal factor de riesgo aislado o combinadamente (referencia 4).

en pacientes con litiasis renal recurrente ha sido comunicada entre el 32-62% de éstos (1, 2).

El aumento en la concentración de calcio en la orina, al ocurrir hiper calciuria, aumenta la saturación urinaria para las sales cálcicas formadoras de cálculos (oxalato y fosfato). Además, la hiper calciuria disminuye la actividad inhibitoria contra la cristalización de la orina, al unirse a inhibidores naturales e inactivarlos.

Es útil clasificar la ocurrencia de hiper calciuria según su asociación a calcemia normal o alta. Cerca del 90% de los casos de hiper calciuria se relaciona con calcemia normal y en ellos lo más frecuente es que se trate de hiper calciuria idiopática, es decir, sin causa evidente o conocida. Causas mucho menos frecuentes de hiper calciuria normocalcémica son la acidosis tubular renal, el hiper cortisolismo y la acromegalia. Aproximadamente, un 10% de los casos de hiper calciuria se vincula a calcemia alta. En estos casos, lo más común es encontrar hiperparatiroidismo primario, pero también hay que tener presente la posibilidad de hiper calciuria tumoral y otras causas más raras, como son sarcoidosis, intoxicación por vitamina D e hipertiroidismo.

La hiper calciuria idiopática está presente en más de la mitad de los casos de litiasis renal cálcica, pero su diagnóstico requiere la exclusión de las otras causas mencionadas. Su patogenia es discutida, diferenciando algunos autores las variedades: absorptiva (alrededor del 90% de los casos), en la cual el trastorno se debería a una hiper absorción intestinal primaria de calcio o renal (menos del 5%) en la cual el trastorno primario es una menor reabsorción tubular renal de calcio. Una última variedad, la resortiva, es propia de estados de aumento de la resorción ósea y que es representada principalmente por el hiperparatiroidismo primario. Otros autores no establecen esta diferenciación para la hiper calciuria idiopática, postulando que en ella coexisten grados variables de disfunción tubular renal, transporte de fosfato y mayor producción o acción del calcitriol. Además no existe evidencia de que la terapia selectiva para corregir las variedades de hiper calciuria idiopática, sea más exitosa que los métodos inespecíficos de disminuir la calciuria.

Además de lo ya comentado respecto al riesgo de litiasis renal en presencia de hiper calciuria idiopática, debe señalarse también que ésta se asocia a compromiso óseo significativo, lo cual muchas veces no es reconocido y es causa de morbilidad extrarrenal importante. Así, la evidencia indica que en pacientes con hiper calciuria idiopática hay disminución de la masa ósea, del orden de 5-15% menos densidad mineral ósea al comparar con controles normocalcémicos pareados por edad, sexo, lo cual se observa preferentemente en hueso trabecular (columna). El remodelamiento óseo en estos pacientes se caracterizaría por formación ósea disminuida con resorción normal o elevada. El riesgo de fractura, comparado con controles, está aumentado del orden de 4 veces. La patogenia para el compromiso óseo en hiper calciuria idiopática no ha sido del todo precisada y múltiples factores han sido invocados, tales como:

a) Nutricionales por balance negativo de calcio, ya sea primario o genético o bien adquirido al indicar incorrectamente en estos pacientes la restricción de calcio en la dieta, práctica lamentablemente muy extendida, que agrava la enfermedad ósea y potencialmente también la litiasis renal (al facilitar mayor absorción intestinal de oxalato libre intraluminal); la ingesta nutricional excesiva de sal y proteína animal favorece también balance cálcico negativo, ya sea aumentando la resorción ósea o excreción renal de calcio;

b) Endocrinos, por aumento primario del 1,25(OH) D3 o calcitriol, exceso de PTH y más recientemente posible aumento del FGF23, favoreciendo pérdida de fosfato renal y

c) Producción aumentada de citoquinas, tales como interleuquina 1,6 y TNF alfa (5, 6).

2. Hiperuricosuria. En alrededor del 35% de los sujetos con litiasis renal se ha comunicado hiperuricosuria (4, 7). En estos casos se considera como tal una excreción urinaria mayor de 600 mg/día de ácido úrico. Ello obedece a que el límite habitual de saturación urinaria para el urato monosódico (principal especie del ácido úrico presente en la orina de pH normal) es de 300 mg/litro y se considera como inhabitual la eliminación de volúmenes de orina superiores a 2 litros/día. Los cristales de urato monosódico proveen un núcleo sobre el que se inicia la cristalización del oxalato de calcio en una orina sobresaturada. Se ve hiperuricosuria en ingesta elevada de carnes rojas, pescado y mariscos ricos en purinas (precursores del ácido úrico), gota, síndromes mieloproliferativos o lisis celular aumentada (postquimioterapia por ejemplo) y uso de drogas uricosúricas.

3. Hipocitraturia. El citrato es un componente central del ciclo de Krebs y normalmente es el anión orgánico más abundante en la orina. Actualmente, el citrato es el principal inhibidor de la cristalización urinaria, susceptible de evaluación clínica. Actúa inhibiendo la formación de cálculos de oxalato y fosfato de calcio, disminuyendo la saturación de éstas al unir calcio y formar complejos solubles con éste o retrasando la nucleación y crecimiento de los cristales. La excreción urinaria normal de citrato oscila entre 320 a 1.200 mg/día y depende principalmente de su reabsorción tubular renal que es regulada principalmente por el pH intracelular de la célula del túbulo renal. La hipocitraturia ha sido descrita en el 19 a 72% de pacientes con litiasis cálcica, aislada o más comúnmente asociada a otros factores de riesgo (1, 4). Las causas de hipocitraturia son síndrome de mala absorción, insuficiencia renal, acidosis tubular renal distal, hipokalemia (por acidosis intracelular), uso de tiazidas (por hipokalemia asociada) e infección urinaria (por consumo del citrato por los gérmenes). Sin embargo, la causa más frecuente es idiopática, que se relacionaría con deficiencias congénitas de las enzimas que regulan el metabolismo renal del citrato (4).

4. Alteraciones del pH urinario. Exceptuando los cálculos de oxalato de calcio, la solubilidad de otros cristales es influenciada por el pH urinario. Así, orinas ácidas (pH < 5,5) como puede observarse en situaciones de deshidratación, cetosis o pérdidas de bicarbonato extrarrenales, aumenta el riesgo para la formación de cálculos de ácido

úrico y de cistina. A la inversa, orinas alcalinas (pH > 6,8) como se ve en acidosis tubular renal distal y en infección por gérmenes ureasa positivos, aumentan el riesgo para cálculos de fosfato de calcio y de estruvita.

5. Volumen urinario reducido. Como es obvio, incrementa la concentración y saturación de los solutos de la orina. Ello ha sido demostrado principalmente para la litiasis cálcica en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

6. Hipomagnesiuria. Se define ésta como una excreción menor de 50 mg/d (6-7% de litiasis por oxalato de calcio). El rol protector del magnesio se ejerce al formar complejos con oxalatos, disminuyendo el oxalato libre susceptible de unirse al calcio. La principal causa de hipomagnesiuria es la mala absorción intestinal.

7. Hiperoxaluria. El 85% del oxalato presente en la orina es derivado de producción hepática (a partir de precursores como el ácido ascórbico o vitamina C y el ácido glioxílico). Aunque el oxalato de la dieta se absorbe escasamente, no sufre metabolización y es excretado en la orina. La causa de hiperoxaluria más importante en clínica es la entérica. Cualquier condición en que exista mala absorción de grasas, facilita la unión del calcio de la dieta a ácidos grasos y de este modo, el oxalato queda libre para que se absorba. Una causa cada vez más frecuente de ocurrencia de este mecanismo es lo que se ha observado en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, especialmente con técnicas que tienen componente mal absorbivo, como es el *bypass* gástrico en Y de Roux. El aporte exagerado de vitamina C (sobre 3 g/día), que se metaboliza a oxalato, también puede inducir hiperoxaluria. La hiperoxaluria primaria

es muy poco frecuente y se manifiesta por litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal antes de los 5 años de edad. Entre el 2- 8% de pacientes con litiasis renal cálcica presentan hiperoxaluria (1, 4).

8. Cistinuria. Se presencia es siempre patológica y obedece a un raro trastorno congénito del transporte de aminoácidos (1/7.000 nacidos vivos). Puede manifestarse a cualquier edad, por lo común por litiasis múltiples, incluso cálculos coraliformes en ausencia de infección, situaciones en que debe descartarse esta etiología. Presenta característicos cristales hexagonales en muestras de orina acidificada, hallazgo que nunca es normal. Debe sospecharse especialmente en niños con litiasis renal recurrente.

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia habitual de los distintos tipos de cálculos renales y sus respectivos factores de riesgo.

ESTUDIO Y MANEJO MÉDICO

En los últimos 20-30 años han existido avances notables en el manejo urológico de los cálculos renales, obteniéndose la remoción de éstos con técnicas cada vez menos invasivas como la litotricia y cirugía endoscópica, disminuyendo así la estadía hospitalaria y complicaciones de los eventos litiásicos. A pesar de ello, debe señalarse que tales avances no han modificado la evolución natural y mayoritaria de los pacientes con litiasis renal a recurrir en la formación de cálculos. De esta forma, el manejo médico o estudio de los factores causantes de la formación de cálculos renales y su tratamiento para prevenir la recurrencia es fundamental para el manejo integral de los pacientes con litiasis renal. Además, la evaluación médica puede revelar enfermedada-

TABLA 2. CÁLCULOS RENALES Y SUS RESPECTIVOS FACTORES DE RIESGO

	OXALATO DE CALCIO	FOSFATO DE CALCIO	AC. ÚRICO	ESTRUVITA	CISTINA
OCURRENCIA	60-70%	5-10%	10%	10%	1-2%
FACTOR DE RIESGO					
Hipercalcemia	+	+			
Hiperuricosuria	+		+		
Hipocitraturia	+	+			
pH ácido			+		
Bajo volumen urinario	+	+	+	+	+
Hipomagnesiuria	+				
pH alcalino		+		+	
Hiperoxaluria	+				
Cistinuria					+

Adaptada de referencia 1.

des subyacentes con manifestaciones extrarrenales como osteoporosis, hiperparatiroidismo primario, gota o enfermedades inflamatorias intestinales que se beneficiarán de tratamiento específico.

En la evaluación diagnóstica de un paciente con litiasis renal, es preciso considerar si se trata de un primer episodio de cálculo único o bien de una recurrencia (incluye también a pacientes con primer episodio, pero con múltiples cálculos). Ello, además de otros elementos de la historia y evaluación son necesarios en último término para determinar si se está frente a un paciente con alto o bajo riesgo de tener nuevos episodios de litiasis renal. Factores de riesgo clínico de recurrencia son: litiasis previa, historia familiar de litiasis renal, enfermedades endocrinas, tales como hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, algunos tipos de raquitismo hereditario, etc. u otras enfermedades favorecedoras de litiasis renal tales como gota, acidosis tubular distal, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, infecciones urinarias crónicas, etc. La historia y examen físico deben orientarse a precisar la gravedad de la enfermedad y causas subyacentes, destacando la cronología de eventos litiásicos, tipo y número de cálculos, fármacos y hábitos nutricionales. Es importante investigar si hay ingesta de fármacos que predisponen a la litiasis renal, como suplementos de calcio, vitaminas C ó D en altas dosis, antiácidos quelantes del fósforo, diuréticos como acetazolamida, furosemide y triamterene, bloqueadores de canales de calcio, agentes uricosúricos, indinavir o topiramato entre otros. Junto con esto, es preciso realizar una encuesta dietética para detectar factores predisponentes como baja ingesta de líquidos, alta ingesta de calcio, oxalato, sodio, proteínas de origen animal o baja ingesta de cítricos.

Si se trata de un paciente que presenta su primer episodio de litiasis renal y no tiene factores de riesgo para recurrencia, se sugiere hacer una evaluación mínima, que incluya: análisis del cálculo toda vez que éste se encuentre disponible, sedimento urinario, urocultivo, un perfil bioquímico y un estudio de imagen renal. Dependiendo de la disponibilidad se realizará desde radiografía renal y vesical simple hasta idealmente PielotAC con objetivos de descartar anomalía anatómica que predisponga a litiasis renal, así como favorecer la identificación del tipo y número de cálculos. Los cálculos de ácido úrico, al ser radiolúcidos, se identificarán solo por ecografía o PielotAC.

En pacientes con litiasis renal múltiple y en aquellos con factores de riesgo para recurrencia litiásica como los anteriormente mencionados, es recomendable ampliar el estudio inicial a lo que se denomina evaluación metabólica de litiasis renal. Esta evaluación, incluye en Red de Salud UC, además de los exámenes de laboratorio anteriores, creatinina y PTH en sangre, así como una orina de 24 horas para la determinación de los factores de riesgo ya mencionados (4, 10). Esta evaluación metabólica debe realizarse al menos 1 mes después del último evento litiásico (cólico renal, remoción del cálculo u otro), cuando el paciente ha vuelto a su condición habitual de dieta y no hay influencias derivadas de la posible obstrucción reciente de las vías urinarias, infección o fármacos asociados al evento litiásico. En pacientes cuya evaluación detecta hipercalciuria idiopática, dado el compromiso óseo asociado ya descrito, es recomendable además ampliar el estudio con la reali-

zación de densitometría ósea de columna y caderas, para valorar ello y guiar la recomendación de ingesta cálcica, además de eventuales terapias adicionales a la de la prevención de recurrencia de litiasis renal.

La evaluación metabólica ambulatoria ha simplificado los estudios en el área de la litiasis renal, desde aquellos primeros que se realizaban con paciente hospitalizado en las así llamadas salas o unidades metabólicas (dieta especial, estudios de balance, etc.) o bien los posteriores protocolos ambulatorios, pero con estudios repetidos de varias orinas de 24 horas, incluyendo pruebas de privación y sobrecarga de calcio u otros. Estos últimos estudios no se recomiendan ya en la práctica clínica habitual, dado que no existe por ejemplo terapia específica para cada una de las variedades de hipercalciuria que podrían identificarse y porque su implementación no es fácil de realizar. Los protocolos de privación y sobrecarga de calcio u otro nutriente, tienen vigencia aún en centros académicos de referencia, especialmente en el contexto de investigación de protocolos clínicos en el área de litiasis renal (1, 9).

La evaluación diagnóstica previa, permitirá clasificar a la mayoría de los pacientes con litiasis renal recurrente (70-80%) en el grupo de pacientes con litiasis renal no complicada, caracterizados por eliminar cálculos de oxalato de calcio y ser normocalcémicos, normouricémicos con ausencia de infección urinaria o hiperoxaluria marcada. El grupo restante o con litiasis renal compleja lo constituyen pacientes hipercalcémicos, hiperuricémicos o con cálculos de: ácido úrico, estruvita, bruxita, cistina o hiperoxaluria marcada. Finalmente, según valores de calcio en orina de 24 horas el grupo de litiasis renal no complicada es dividido en normocalciúrico o hipercalciúrico. El tratamiento para todo paciente con litiasis renal requiere de modificaciones permanentes de la dieta según hallazgos previos (ej.: fomentar ingesta de fluidos y cítricos, restringir consumo de sal (que promueve hipercalciuria e hipocitraturia al disminuir reabsorción renal de calcio y bicarbonato) proteínas y purina y no restringir la ingesta dietética de calcio, más bien fomentar consumo moderado, es decir 2 ó 3 porciones de lácteos. En aquellos pacientes con litiasis renal que se trata de su primer episodio y sin factores de riesgo de recurrencia, estas modificaciones de la dieta pueden ser suficientes para prevenir eficazmente la recurrencia de litiasis renal. El grupo con litiasis renal compleja debe ser referido para manejo específico, como por ejemplo, cirugía en hiperparatiroidismo primario, tratamiento de gota o trastornos de metabolismo del ácido úrico, control de enfermedad inflamatoria intestinal y otros cuyo detalle es de manejo de especialista en el área. El grupo con litiasis renal no complicada recurrente o posterior a primer episodio con factores de riesgo para recurrencia puede ser manejado a nivel primario con citrato de potasio (40-80 mEq/d habitualmente) en sujetos normocalciúricos, intervención que aumenta el poder inhibitorio de la orina contra la formación de cálculos o conjuntamente con hidroclorotiacida (50 a 100 mg/dl) o indapamida (1,25-2,5 mg/dl) en pacientes hipercalciúricos. Estas terapias han demostrado en ensayos clínicos controlados disminuir el riesgo de recurrencia de litiasis renal en 50-75% (1, 2, 9, 11).

El éxito del manejo médico o endocrinológico de la litiasis renal, depende como para muchas otras enfermedades crónicas no trasmisibles del

TABLA 3. MANEJO MÉDICO DE LA LITIASIS RENAL

1. Requiere estudio inicial (evaluación metabólica) y seguimiento
2. La adherencia a dieta y fármacos es esencial
3. Previene la recurrencia para la mayoría de los cálculos
4. Favorece la eliminación espontánea de algunos cálculos
5. Detecta y controla posible enfermedad ósea asociada
6. Complementa el manejo urológico
7. Es costo efectivo, con efectos adversos menores

adulto, de la educación al paciente respecto su patología, colaboración interdisciplinaria de especialistas (urólogo, endocrinólogo o nefrólogo y nutricionista) y seguimiento periódico. En la tabla 3 se señalan las principales características del manejo médico de la litiasis renal. El objetivo del tratamiento médico en pacientes con litiasis renal es prevenir la recurrencia de cálculos, lo cual se traducirá inicialmente en la modificación favorable de los factores de riesgo identificables en la historia y exámenes, disminuyendo progresivamente luego la ocurrencia de nuevos eventos litiásicos sintomáticos y finalmente también la formación de nuevos cálculos renales, así como colaborando al control de la enfermedad ósea extrarrenal, que acompaña a la gran mayoría de los pacientes con litiasis renal recurrente. De esta forma, el manejo médico en los pacientes con litiasis renal complementa al manejo urológico, permitiendo en ellos no solo el alivio del clásico dolor del cólico renal, sino el control integral de su enfermedad.

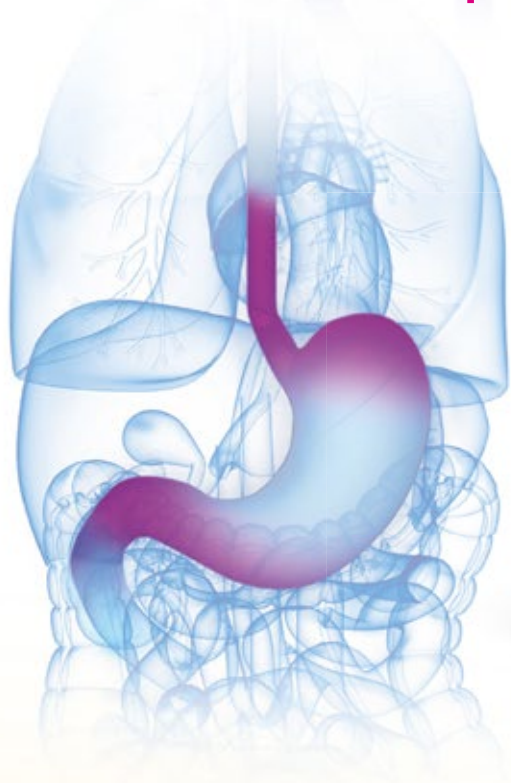
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González G., Pak CYC. Nephrolithiasis. En: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH. *Clinical Nephrology Dialysis and Transplantation*. 1st ed. Munich: Dustri-Verlag, Germany, 1999: 1-17.
- Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones. *New Engl J Med* 2010; 363: 954-63.
- González G. Aspectos endocrinos de la urolitiasis. En: Rodríguez JA (Ed.). *Endocrinología Clínica*. 1era ed. Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile, pp. 222-25.
- González G, Díaz C, Dell'Oro A, Domínguez J, et al. ¿Es útil la evaluación metabólica en adultos chilenos con nefrolitiasis? Libro de resúmenes del XIV Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral, Santiago, Chile 2006 (abstract).
- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 394-02.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2011; 79:393-403.
- Levy F, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-59.
- Pak, CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kid Dis* 1991; 18: 624-637.
- Pak, CYC. Medical management of nephrolithiasis: a new simplified approach for general practice. *Am J Med Sci* 1997; 313: 215-219.
- González G, Trucco C, Zambrano N, Troncoso P, et al. Evaluación metabólica simplificada en nefrolitiasis recurrente: análisis preliminar. *Rev Chil Urol* 2000, 65: 335-337.
- Moe OW, Pearle M, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011; 79: 385-392.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

Zomel®

Esomeprazol con calidad SAVAL



GARANTÍA
IN✓IMA

▶ Único con **35** Cápsulas
Una semana más de tratamiento

Toda

hiper-acidez

termina con

Z

Material exclusivo para médicos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.

■ www.saval.cl

LS
SAVAL

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA. TRATAMIENTO ACTUALIZADO

SECONDARY OSTEOPOROSIS. UPDATE IN TREATMENT

DRA. SOFÍA OVIEDO G. (1).

1. Endocrinóloga. Presidenta Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. Directora Fundación Chilena de Osteoporosis.

Email: sofia.oviedo@gmail.com

RESUMEN

La osteoporosis se caracteriza por alteración de la microarquitectura del hueso con disminución de la resistencia lo que predispone a fracturas, siendo éstas la complicación más grave por su alta morbimortalidad. Es una patología prevalente, pero subdiagnosticada con muerte asociada a complicaciones que son más frecuentes que otras patologías como el cáncer de mama. La osteoporosis secundaria se manifiesta con fracturas por fragilidad y se presenta en mujeres premenopáusicas, hombres adultos jóvenes y en el 30% de las mujeres postmenopáusicas. Una anamnesis y examen físico acucioso así como determinaciones de laboratorio, densitometría ósea y radiología de columna son fundamentales para el conocimiento de su causa, ya sea endocrina, hematológica, gastroenterológica o medicamentos entre otras. El tratamiento de la patología de base asociado a terapia específica para osteoporosis comprende cambios en el estilo de vida, aporte de calcio y vitamina D, bifosfonatos, teriparatide y denosumab los que se indican de acuerdo a la causa y magnitud del compromiso.

Palabras clave: Osteoporosis secundaria, calcio, vitamina D, bifosfonatos, denosumab, teriparatide.

SUMMARY

Osteoporosis is characterized by an alteration of the microarchitecture of the bone that leads to decrease

strenth predisposes to fractures. These fractures are associated to high morbimortality. Demografically this disease is very prevalent but underdiagnosed with death related to its complications that are superior to those of other illnesses of which society is more aware, such as breast cancer. Secondary osteoporosis presents itself as fractures due to bone fragility in premenopausal women, young adults males and in 30% of postmenopausal women. A thorough history and physical exam, coupled with pertinent laboratory tests, bone densitometry and X ray of the spine, are essential in establishing its cause; endocrine, hematologic, gastrointestinal, secondary to medications and others. The management requires treatment of the causative factors plus specific treatments for osteoporosis, such as changes in life habits, supplements of calcium and vitamin D, biphosphonates, teriparatide and denosumab. The selection and intensity of the therapy relates to the cause and to the severity of the osteoporosis.

Key words: Secondary Osteoporosis, calcium, vitamin D, biphosphonater, denosumab, teriparatide.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una patología que aumenta en la medida que la expectativa de vida se prolonga, por otra parte no está exenta de riesgos ya que aumenta la incidencia de fracturas las que pueden dejar

como consecuencia una limitada calidad de vida. Se ha estudiado que más mujeres son hospitalizadas por fracturas osteoporóticas que por ataques cardíacos o cáncer de mama. La incidencia anual de fracturas por OP es de 1.500.000 y la de cáncer de mama 184.000 (1, 2). Lamentablemente los registros de causa de muerte por fracturas por OP no siempre son adecuados ya que habitualmente se consigna la complicación final, como accidente vascular cerebral, sepsis u otros y no la fractura, minimizando un grave problema de salud pública.

Estadísticas internacionales muestran que 30 a 50% de las mujeres postmenopáusicas padecerán de OP lo que se agrava al presentar una fractura de cadera en que la mortalidad al año de producida es alrededor del 20% y de éstas el 10% quedan dependientes y 19% con cuidados domiciliarios (3).

Es importante por lo tanto pesquisar la población con riesgo de presentar OP y evaluar previo al uso de medicamentos si obedece a una causa secundaria que requiera un tratamiento específico ya que de lo contrario impediría una respuesta adecuada a la terapia si no es detectada desde un comienzo.

La **osteoporosis secundaria (OS)** se presenta en más del 50% de las mujeres premenopáusicas y el 30% de las postmenopáusicas y en los hombres entre el 30 al 60% especialmente en adultos jóvenes (3). La presencia de fracturas por fragilidad con densitometría ósea (DO) baja en estas poblaciones deben hacer sospechar su diagnóstico. Es por este motivo que es fundamental una vez hecho el diagnóstico de OP realizar una anamnesis detallada, examen físico y análisis de laboratorio básicos como Hemograma VHS, Perfil bioquímico, creatinina, PTH y calcio en orina 24 horas, entre otros para descartar una OS ya que las causas pueden comprender enfermedades endocrinas, gastrointestinales, reumatológicas, hematológicas, uso de medicamentos como los corticoides de gran impacto sobre el metabolismo óseo y otras (4, 5). Tabla 1.

TABLA 1.	
EXÁMENES A SOLICITAR	EXÁMENES
- Hemograma VHS	COMPLEMENTARIOS
- Perfil bioquímico	- TSH
- Perfil hepático	- PTH
- Creatinina	- FSH
- Calcio y creatinina en orina 24 hrs.	- Ac. Antigliadina
- Testosterona (en hombres)	- Cortisol libre urinario
- Radiografía de columna	- Electroforesis de proteínas
- Densitometría ósea	- Estudio ácido-base

CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Tabla 2.

Causas endocrinas

Osteoporosis inducida por corticoides (OIC)

Los pacientes con hipercortisolismo endógeno como el síndrome de Cushing, presentan disminución de la DO hasta 21% en columna y 18% en cadera. Se ha comprobado que en los casos subclínicos también está afectada la mineralización ósea. Los mecanismos son similares a los descritos con el uso exógeno de corticoides (6).

La indicación de corticoides es ampliamente utilizada por diferentes especialidades para tratar patologías inflamatorias, alérgicas o inmu-

TABLA 2. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

ENDOCRINAS	
- Hipogonadismo	- Amenorrea premenopáusica
- Hiperparatiroidismo	- Menopausia precoz
- Hipertiroidismo	- Diabetes Mellitus
- Hipovitaminosis D	- S. Addison
- Síndrome de Cushing	
REUMATOLÓGICAS	
- Artritis reumatoidea	- Lupus sistémico diseminado
- Espondilitis anquilosante	
GASTROINTESTINALES	
- Enfermedad celíaca	- Cirugía bariátrica
- Insuficiencia hepática	- Gastrectomía
- Malabsorción	- Insuficiencia pancreática
HEMATOLÓGICAS	
- Mieloma múltiple	- Mastocitosis
- Leucemia	
RENALES	
- Insuficiencia renal crónica	- Hipercalciuria idiopática
- Acidosis tubular	
OTRAS	
- Trasplante de órganos	- HIV
- Consumo de alcohol	- Hemocromatosis
- Sarcoidosis	- Plejias
- Anorexia nerviosa	- Inmovilización prolongada
- Esclerosis múltiple	

nosupresoras. El 1 a 3% de la población mundial es usuaria crónica de corticoides (más de 3 meses) 20% más de 6 meses y 5% más de 5 años. Su empleo entre 6 a 12 meses produce una pérdida de DO entre 1.5 a 3.0%. Si bien el umbral de riesgo relativo (RR) con dosis bajas, como 2.5 mg de prednisona o equivalente es menor de 5, al compararlo con población que no recibe corticoides el RR es mayor. Tenemos entonces una complicación que se agregará a la patología que estamos tratando y que muchas veces es causa de osteoporosis por sí misma, como la artritis reumatoidea o el lupus eritematoso diseminado.

Del punto de vista de la remodelación ósea hay un aumento de la reabsorción y disminución de la formación afectando especialmente a la columna vertebral además de la atrofia muscular y el compromiso neuromuscular que favorece las caídas. Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales ya que están involucrados factores extraóseos y óseos propiamente tales, los que condicionan disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de su excreción urinaria, disminución de la producción y acción de esteroides sexuales y hormona de crecimiento. A nivel celular se produce un aumento de la formación, actividad y vida media de los osteoclastos y disminución de la osteoprotegerina (7). Por lo tanto la acción de los osteoblastos queda disminuida con el consecuente efecto en la mineralización ósea. Múltiples estudios han demostrado el impacto de los corticoides sobre el riesgo de fracturas, uno de ellos (8) mostró que los pacientes que recibían más de 10 mg de prednisona por más de 3 meses al comparar con un grupo control, el riesgo de fracturas de cadera aumentaba 7 veces y el de vértebras en 17 veces, estas últimas en la mayoría de los casos no son clínicas o sintomáticas, por lo que pasan desapercibidas.

Hipogonadismo

El hipogonadismo es una de las causas más frecuentes de OS especialmente en el hombre, por lo que es esencial descartarlo. Los andrógenos son fundamentales para obtener la masa ósea máxima y mantener las condiciones del hueso, mediado a su vez por los estrógenos (9). En la mujer premenopáusica está relacionado a cuadros de amenorrea de cualquier etiología, la anorexia nerviosa afecta por lo general a mujeres menores de 25 años que aún no han alcanzado el máximo de DO, quedando algunas de ellas con déficit definitivo en su masa ósea (10, 11) En el hombre como en la mujer las causas son múltiples, entre otras se deben considerar patologías menos frecuentes como las hipofisiarias.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es una patología que disminuye significativamente la DO por aumento en la reabsorción ósea, afectando principalmente al hueso cortical como el antebrazo distal y cuello femoral. Su presentación es mayor en mujeres que en hombres y si consideramos que ocurre especialmente en > de 50 años que es un grupo expuesto a osteoporosis per se, el compromiso óseo será mayor. El tratamiento es principalmente quirúrgico con DO <-2.5 o con fractura por osteoporosis, extirpando la o las paratiroides afectadas salvo algunos casos en que el

tratamiento es conservador, sin embargo se ha visto que la disminución de la DO progresa al no ser intervenido (12).

Hipertiroidismo

El ciclo de remodelación en el hipertiroidismo está aumentado, afectando principalmente a los osteoclastos quienes presentan mayor actividad reabsortiva. Se ha comprobado una disminución de la DO en pacientes con hipertiroidismo clínico como subclínico y éstos últimos también tienen un mayor riesgo de fracturas (13). Un estudio en mujeres postmenopáusicas con niveles de TSH <0.1 mU/L se asoció con hasta 5 veces mayor riesgo de fracturas vertebrales y 4 veces de cadera. También en mujeres postmenopáusicas con aporte exógeno de hormonas tiroideas que presentan un hipertiroidismo subclínico por tratamiento para cáncer de tiroides presentan un riesgo mayor que la población sin tratamiento (14).

Diabetes Mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen mayor riesgo de fracturas por osteoporosis por factores metabólicos que son agravados por complicaciones como la polineuropatía y la retinopatía que favorecen las caídas y el compromiso renal que empeora la OP (15, 16). Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan DO más alta pero el riesgo de caídas y fracturas es mayor que en la población no diabética.

Hipovitaminosis D

Estudios en poblaciones latinoamericanas incluyendo Chile, han demostrado que la mitad de las mujeres postmenopáusicas presentan déficit de vitamina D. Por otra parte en un estudio nacional en mujeres postmenopáusicas entre 55 y 88 años, se constató la presencia de déficit de vitamina D en 47.5% de ellas (17). Si consideramos que el consumo de lácteos es bajo a mayor edad y no se emplean los suplementos adecuados de calcio y vitamina D, esto facilita el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D que favorece el aumento de la reabsorción ósea (18).

Enfermedades hematológicas

Es conocido que una serie de enfermedades hematológicas son causa de OS. Mieloma múltiple, leucemia, mastocitosis, linfoma. De ellas destaca el mieloma múltiple cuyo mecanismo de compromiso óseo es a través del aumento de la expresión de RANKL que favorece la acción de los osteoclastos y por la secreción desde las células del mieloma de inhibidores de las señales Wnt que suprimen la diferenciación de los osteoblastos favoreciendo la desmineralización ósea (19, 20).

Enfermedades gastrointestinales

Las insuficiencias hepáticas de cualquier etiología particularmente la cirrosis biliar primaria producen osteoporosis, siendo más frecuente en la mujer en edad menopáusica lo que es un factor agravante (21). Otras son las enfermedades inflamatorias intestinales y la enfermedad celíaca. Ésta última pasaba usualmente desapercibida como causa de OS sin embargo con la determinación de anticuerpos específicos se

ha facilitado su diagnóstico. En un estudio se reportó que es 17 veces más frecuente la enfermedad celíaca en pacientes con OP que los que no la padecen (22). Otro mecanismo similar en cuanto a malabsorción es la cirugía bariátrica, la que para corregir la obesidad y las patologías asociadas es un factor emergente en condicionar osteoporosis (23). Algunas de las técnicas como la derivación biliopancreática, banda gástrica o el *by pass en Y de Roux* se pueden asociar a grados variables de compromiso óseo por disminución en la absorción de calcio y vitamina lo que además estaría relacionado con la magnitud de la baja de peso.

Trasplante de órganos

Los pacientes sometidos a trasplante de órganos, salvo los que han presentado una patología aguda que lo requiera, presentan compromiso óseo previo al trasplante, tal es el caso de la enfermedad renal y la insuficiencia hepática crónica entre otras. Luego de realizado el trasplante la situación se agrava por la necesidad de emplear medicamentos inmunosupresores como corticoides en dosis altas. Se ha visto que el primer mes de tratamiento el descenso de la DO es significativa lo que afecta aún más la desmineralización previa predisponiendo a fracturas (24).

Hipercalciuria idiopática

El diagnóstico de hipercalciuria idiopática es fácil y económico, sin embargo muchas veces no se realiza por no considerarlo como una posibilidad de causa de OP y por otra parte no siempre está asociado a litiasis renal. Cuando un paciente se encuentra en tratamiento por OP y luego de un tiempo no responde a la terapia debemos plantearnos que hayamos omitido algún estudio, en éste caso una determinación de calcio en orina de 24 horas nos hace el diagnóstico. La hipercalciuria idiopática se asocia a 20% de disminución de la DO siendo la columna vertebral el hueso más afectado (25).

MEDICAMENTOS QUE CAUSAN OSTEOPOROSIS (TABLA 3).

Inhibidores de la bomba de protones

Estos medicamentos son indicados con mucha frecuencia e incluso los pacientes se automedican, sobre todo cuando están recibiendo muchos medicamentos para "proteger el estómago", sin embargo producen disminución en la absorción de calcio con repercusiones en la mineralización ósea. La disminución de la acidez gástrica disminuye la absorción del carbonato de calcio, pero no del citrato o gluconato de calcio que no dependen del pH gástrico para su absorción. Hay estudios que han demostrado aumento en el riesgo de fracturas en diferentes niveles asociados a su uso pero esta información debe ser aún estudiada más ampliamente (26).

Inhibidores de aromatasas y terapia de privación androgénica

Anastrozol y letrozol se emplean como inhibidores de aromatasas en los cánceres de mama con receptores de estrógenos positivos. Estos han demostrado causar desmineralización ósea significativa por lo que se sugiere tratamiento al comprobar osteopenia u osteoporosis (27).

TABLA 3. MEDICAMENTOS QUE CAUSAN OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

MEDICAMENTOS
- Corticoides
- Inhibidores de aromatasas
- Anticonvulsivantes
- Heparina
- Ciclosporina A
- Tacrolimus
- Micofenolato mofetil
- Pioglitazona y Rosiglitazona
- Litio
- Antipsicóticos
- Topiramato
- Inhibidores de la bomba de protones
- Hormonas tiroideas (dosis suprafisiológicas)

En el caso de cáncer de próstata con metástasis se indica la terapia de privación androgénica lo que tiene como consecuencia una disminución de la DO y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas por lo que es fundamental el tratamiento preventivo.

Tiazolinedionas

Rosiglitazona y pioglitazona medicamentos empleados en diabetes mellitus tipo 2 han demostrado en mujeres postmenopáusicas ser causa de fracturas de cadera, húmero y de falanges de manos y pies (28). El mecanismo sería por un efecto a nivel de las células precursoras de osteoblastos que derivarían a adipocitos por la acción sobre los receptores nucleares PPAR gamma.

Otros medicamentos

Los anticonvulsivantes como fenitoina, fenobarbital, y carbamazepina producen disminución de los niveles de vitamina D, lo que se traduce en una disminución de la absorción intestinal de calcio, predisponiendo a fracturas. La heparina también aumentaría el riesgo de fracturas especialmente las de alto peso molecular.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la causa, así patologías endocrinas como S. de Cushing, hiperparatiroidismo primario se resuelven quirúrgicamente, hipertiroidismo con thyrozol y radioyodo, las enfermedades hematológicas como el mieloma con la terapia anticancerosa correspondiente etc. Sin embargo la terapia específica para el compromiso óseo tiene algunos elementos comunes.

Modificación del estilo de vida

Cualquier causa de osteoporosis va a ser beneficiada con cambios en los hábitos, los cuales incluyen ejercicios como caminar 30 minutos al día así como también corregir o prevenir algunos factores de riesgo, por ejemplo, la suspensión del tabaco.

Aporte de calcio y Vitamina D

Estos elementos forman parte de la nutrición del hueso. El mejor aporte de calcio lo entregan los productos lácteos, sin embargo una parte importante de la población desarrolla intolerancia a la lactosa, lo que limita su consumo. Por este motivo se emplean medicamentos que contengan calcio y vitamina D. La recomendación para un adulto es de 1.200 mg de calcio elemental, vitamina D entre 800 y 1000 UI. Esta última tiene un importante rol en la absorción intestinal de calcio para que sea incorporado al hueso así como efectos extraóseos mejorando el tono muscular y así prevenir caídas (29). En los casos de enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales incrementa la absorción de calcio, en el tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes se emplea en dosis altas dado el mecanismo de interferencia sobre la metabolización hepática de vitamina D. En todo paciente que recibe corticoides se debe indicar calcio y vitamina D como terapia preventiva (31). El hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D es un elemento que si no es corregido, las terapias antireabsortivas no tendrán efecto. La recomendación internacional es lograr mínimo niveles de 25(OH) D de 30 ng/mL. Previo a iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe indicar calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia y asegurar un sustrato adecuado para que actúen.

Estrógenos y testosterona

En el hipogonadismo femenino y masculino deben ser aportados estrógenos y testosterona respectivamente, para corregir no solamente la disminución de la reabsorción ósea sino también otras consecuencias como los trastornos cognitivos, tono muscular etc. En el caso del hipogonadismo secundario a anorexia nerviosa, se sabe que el aumento de peso y la mejoría del estado nutricional son muy importantes en la restauración de la menstruación (30). Se han empleado también anticonceptivos orales pero no hay evidencia de que haya mejoría significativa de la DO ya que el factor nutricional tendría mayor relevancia que el aporte hormonal en éstos casos. El uso de bifosfonatos en mujeres premenopáusicas no está aprobado ya que se desconocen los potenciales efectos teratogénicos y se emplean en casos muy específicos. En el hipogonadismo masculino, la testosterona ha demostrado mejorar la DO hasta 10.2% en columna lumbar y 2.7% en cuello femoral, pero no hay evidencias sobre prevención de fracturas (9).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos constituyen uno de los avances relevantes en el campo de la OP. En la OS hay estudios que avalan su efecto tanto en prevención de fracturas como en aumento de la DO. Se emplean las formulaciones orales o endovenosas. El alendronato y el risedronato oral, han demostrado ser efectivos como terapia antireabsortiva. En los casos de OS a enfermedades gastrointestinales se indican formulaciones endovenosas

como el ácido zoledrónico para evitar los efectos digestivos. Es así como en los pacientes tratados con corticoides está aprobado el uso de todos ellos. El alendronato y risedronato aumentan la DO a nivel vertebral y cuello femoral y reducen las fracturas vertebrales. Un estudio demostró que el ácido zoledrónico es más efectivo que el risedronato en aumento de DO en OIC (31). El colegio americano de reumatología (ACR), ha desarrollado pautas de tratamiento en éstos casos (32). Los pacientes que reciben más de 7.5 mg de prednisona diaria deben ser tratados considerando además sus factores de riesgo que pueden ser evaluados por el FRAX. Sin embargo éste no está validado para pacientes en tratamiento con corticoides. En Chile disponemos del FRAX desde hace 1 año para la población nacional. Este sistema implementado por la OMS consiste en evaluar riesgo de fractura a 10 años, el médico puede acceder a través de la página de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral (www.schomm.cl) o de otras organizaciones afines para ser aplicada como la International Osteoporosis Foundation (IOF) (www.iof.org).

Los bifosfonatos han mostrado ser efectivos en prevención y tratamiento de OP en trasplante, enfermedades gastrointestinales, hepáticas, hematológicas, reumatológicas, aumentando la DO hasta 10% en columna y 3% en cadera. Existe evidencia de la eficacia antifractura de los bifosfonatos en OS por corticoides, hipogonadismo en hombres y post trasplante sin embargo en los casos de terapia con inhibidores de aromatasa en el cáncer de mama en la mujer (33) o en privación androgénica por cáncer de próstata en el hombre no se ha demostrado aún su eficacia antifractura a pesar del aumento en la DO (34). Los bifosfonatos no deben ser empleados si el clearance de creatinina es inferior a 30 ml/min. Efectos adversos como la osteonecrosis de mandíbula se presenta en baja frecuencia en pacientes tratados por OP (1 en el grupo placebo y 1 en el grupo tratado por ácido zoledrónico), puede ocurrir en pacientes inmunodeprimidos sometidos a altas dosis de corticoides y asociado a medicamentos inmunosupresores. Se recomienda siempre una evaluación dental previo a su uso.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal que a diferencia de los bifosfonatos que actúan inhibiendo la reabsorción por efecto sobre el osteoclasto maduro, produce inhibición a nivel de RANK-L lo que disminuye la población de osteoclastos activos. Se ha empleado en OIC con buena respuesta en dosis de 60 mg subcutáneo cada 6 meses así como en mujeres con medicamentos inhibidores de aromatasa en cáncer de mama (35) y hombres con terapia antiandrogénica en cáncer de próstata logrando aumento de la DO en ambos y reduciendo fracturas vertebrales en el último caso (36). A diferencia de los bifosfonatos pueden ser empleados con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min.

Teriparatide

Es otra opción sobre todo en el caso de OIC, la dosis es de 20 ug/d subcutánea diaria (37). Se emplea de preferencia cuando hay compromiso severo a nivel vertebral por su efecto en reducir el riesgo de fracturas y aumentar la DO a ese nivel. El inconveniente es su alto costo y no debe ser empleado cuando hay riesgo de hipercalcemia o si hay antecedentes de nefrolitiasis.

Otras nuevas terapias están en desarrollo y deberán ser probadas su eficacia en OS, como odanacatib, nuevas generaciones de SERMS y los inhibidores específicos de catepsina K.

SÍNTESIS

Deberá ser sospechada una OS en mujeres premenopáusicas y hombres que presenten fracturas por fragilidad ósea. En mujeres postmenopáusicas en que se haya diagnosticado OP siempre deberá ser

realizado al igual que en los casos anteriores una historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio, ya que patologías tan importantes como un mieloma o un hiperparatiroidismo primario, pueden debutar solo con compromiso óseo en una primera etapa. En OS la terapia de la enfermedad de base es fundamental, asociado al aporte de calcio y vitamina D y la administración de bifosfonatos orales o endovenosos, teriparatide o denosumab según corresponda. Estas medidas cambiarán el pronóstico así como la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cummings SR, Black DM Lifetime risks of hip, Colles, of vertebral fracture and coronary heart disease among White postmenopausal women. Arch Intern Med 1989;149(11):2445-2448.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd The worldwide problema of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 1995;17(5S):505S-511S.
- Stein E, Shane E Secondary osteoporosis. Endoc Metab Clin N Am 2003;32:115-134.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-795.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. 2002;87:4431-4437.
- Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Int Med. 2007;147:541-548.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid- induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteop Int 2007;18:1319-1328.
- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteop Int 2004;15:323-328.
- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med 2008;358:1474-1482.
- Khosla S, Bilezikian JP. The role of estrogens in men and androgens in women. Endocrinol Metab Clin N A 2003;32:195-218.
- Ventura M, Solis I, Pumarino H, Lillo R, Oviedo S. Osteopenia evaluada por densitometría bifotónica. Rol de la desnutrición y el hipogonadismo. Rev Med Chile 1992;120:69-75.
- Bilezikian JP, Hhan A, Arnold A, Brandi ML, Brown E, Bouillon R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-339.
- Vadiveloo T, Donnan P, Cochrane L, Leese G. The thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS): Morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1344-1351.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romjin JA, Smit JW. The effects of thyrotropin suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2006;16:583-591.
- Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women's Health Study . Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 2001;24:1192-1197.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Stromeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-3354.
- Rodriguez PJA, Valdivia CG, Trincado MP. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in chilean postmenopausal women. 2007;135:31-36.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society Task Force. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-1930.
- Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuehne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. Blood 2003;101:2094-2098.
- Melton LJ III, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple mieloma: a population-based study. J Bone Miner Res 2005;20:487-493.
- Pumarino H, Brahm J, Oviedo S. Osteopenia en cirrosis biliar primaria. Rev Med Chile 1994;122:1398-1414.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Citivelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. Arch Int Med 2005;165:393-399.
- Wang A, Powell A. The effects of obesity surgery on bone metabolism: what orthopedic surgeons need to know. American J Ortop 2009;38:77-79.
- Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:937-963.
- Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria. Urology 2002;59:865-869.
- Tannirandorn P, Epstein S. Drug induced bone loss. Osteop Int 2000;11:637-659.
- Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: A matched cohort study of 19,079 men. J Urol 2010;184:918-924.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittingoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidenione use and bone loss in older diabetes adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-3354.
- Holick ME. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
- Oviedo S. Compromiso óseo en anorexia nerviosa. En Temas de

osteoporosis y otras enfermedades óseas. Editado por Fundación Chilena de Osteoporosis. 2011 Cap.29 425-429.

31. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JJ, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-1263.

32. Grossman J, Gordon R, Ranganath V et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-1526.

33. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-1010.

34. Michaelson M, Kaufman D, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.

35. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-4882.

36. Smith MR, Egerdie B, Hernández N., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.

37. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-2039.

La autora declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

PARA UNA MEJOR CALIDAD

D'vida®

Vitamina D3 200 U.I. / Gota



D'vidamax®

Vitamina D3 100.000 U.I.



ANDRÓMACO

HIPOVITAMINOSIS D

HYPOVITAMINOSIS D

DR. PATRICIO TRINCADO M. (1)

1. Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes.

Email: ptrincado@clc.cl

RESUMEN

La vitamina D es estructuralmente una hormona producida por la piel cuya función es captar calcio desde el medio externo. Se revisa brevemente su metabolismo y las consecuencias de la hipovitaminosis D. Se describe osteomalacia y miopatía por hipovitaminosis D y su tratamiento al igual que las recomendaciones actuales de aporte de vitamina D en diferentes grupos etarios. Dado que el objetivo principal es referirse a las acciones clásicas, se resumen las no clásicas en tabla al final del artículo.

Palabras clave: Vitamina D, osteomalacia, miopatía, hipovitaminosis.

SUMMARY

Vitamin D is a hormone produced by the skin whose function is to capture calcium from the external medium. We briefly review there metabolism and the consequences of hypovitaminosis D. Described osteomalacia and hypovitaminosis D myopathy and its treatment as well as the current recommendations for vitamin D intake in different age groups. Briefly mentioned nonclassical actions of vitamin D.

Key words: Vitamin D, osteomalacia, myopathy, hypovitaminosis.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D evolutivamente es una de las hormonas más antiguas, es así que el 1% del peso seco del fitoplancton corresponde a ergosterol. Esto la remonta a 750 millones de años, formando parte del principio de la cadena alimenticia. Su función principal es absorber calcio desde el medio ambiente (1).

El ser humano sintetiza vitamina D en la piel, tejido que se comporta como un órgano endocrino transformando el colesterol en 7 dhidrocolesterol, el cual requiere de radiación ultravioleta para transformarse en previtamina D. Posteriormente necesita dos hidroxilaciones para obtener el producto final. La primera, se produce en el hígado y genera 25 OH coalciferol y la segunda, en diferentes células del organismo, genera 1-25 OH coalciferol o vitamina D activa (1, 2).

La enzima gravitante en el último paso de activación es la 1 alfa hidroxilasa que se encuentra en un gran número de tejidos. Inicialmente se creía que solo se ubicaba en el tejido renal, sin embargo, en la actualidad sabemos que es una enzima ubicua y que está presente en la mayoría de las células del organismo (3).

La vitamina D activa o 1-25 OH coalciferol actúa sobre los receptores de vitamina D (RVD) los cuales, al igual que la 1 alfa hidroxilasa, se encuentran en múltiples tejidos del cuerpo humano (3-6)

La vitamina D que medimos corresponde a 25 OH vitamina D y sobrepasa en 1000 veces la cantidad de 1-25 OH vitamina D. Es transportada en la sangre por la proteína transportadora de vitamina D y normalmente se almacena en el hígado o en el tejido graso. Su metabolismo es hepático través del gen CYP 24 A1 que genera un producto inactivo (7).

La mayoría de las células generan vitamina D activa (1-25 OH vitamina D) de acción autocrina o paracrina y solo un porcentaje menor es generado a nivel renal para proveer vitamina D activa a la circulación sanguínea. El principal sitio de acción de la vitamina D activa de origen renal es el intestino delgado, cuyas células no poseen 1 alfa hidroxilasa (2, 8).

Químicamente la estructura de la vitamina D activa o 1-25 OH vitamina D corresponde a un secoesteroide, es decir, al igual que muchas hormonas, tiene una estructura esteroide con un anillo abierto (1). Su mecanismo de acción sobre las células es idéntico al de las hormonas esteroidales o tiroideas, se une al RVD de ubicación intranuclear en conjunto con un receptor X retinoico generando un complejo coactivador el cual determina la síntesis de una proteína final (8).

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Como se menciona anteriormente, el ser humano genera vitamina D a nivel de la dermis, que transforma el colesterol en 7 dehidrocolesterol el cual a su vez, a través de radiación solar UV (longitud de onda entre 290 y 315 nm) se convierte en provitamina D3 (2). En los vegetales la acción de luz UV sobre ergosterol genera vitamina D2. La fabricación de vitamina D para consumo humano se efectúa irradiando ergosterol proveniente de la levadura produciendo vitamina D2 e irradiando luz UV sobre lanolina generando vitamina

D3. Ambos productos son considerados provitamina D y requieren la doble hidroxilación ya descrita (2-3).

HIPOVITAMINOSIS D

La vitamina D juega un rol antagonístico en relación a la parathormona, bajos niveles de vitamina D estimulan la secreción de PTH, por otro lado el RVD inhibe la producción de PTH cuya función principal es mantener calcio plasmático a través de resorción ósea. (9)

En el estudio de Chapuy et al de 1997 se observa correlación negativa entre vitamina D y PTH. El *plateau* de PTH en relación a los niveles de vitamina D es de alrededor de 35 pg/ml con un nivel de vitamina D de 30 ng/ml, es decir en la medida que nos acercamos a valores de vitamina D sobre 30, la PTH alcanza su valor normal mínimo que sería de 35 pg/ml. Valores menores de vitamina D se correlacionan con aumento de la secreción de PTH y determinan aumento de resorción ósea (10).

El valor mínimo Vit D de 30 ng/ml es considerado actualmente como el punto en el cual se logra estabilidad en la secreción de PTH y mínima resorción ósea. Valores entre 30 y 20 determinan una pendiente de activación de PTH que progresivamente se aleja del *plateau*. Vitamina D bajo 20 ng/ml se asocia con una pendiente muy marcada de activación de la PTH.

Los mayores valores de vitamina D se obtienen durante el verano y en latitudes cercanas al Ecuador, por el contrario, en invierno y en zonas alejadas del sol se detectan los valores menores (11).

En la encuesta nacional de salud de EE.UU. (NHANES) se ha observado en las últimas décadas una tendencia marcada hacia la disminución de los niveles de vitamina D, es así como, la frecuencia de individuos con valores sobre 30 ng/ml ha disminuido a la mitad siendo en 1994 cercana al 50% de la población y en 2004 se observó un 25 a 30%. Por otro lado la población con valores bajo 20 ng/ml, umbral actualmente considerado como crítico alcanzó en la misma encuesta un porcentaje que varía entre 25 y 30%. Es decir la población se dividió en tres porciones un tercio con valores sobre 30 ng/ml considerado óptimo, otro tercio entre 30 y 20 ng/ml considerado como insuficiente y un tercio con deficiencia de vitamina D con valores menores a 20 ng/ml (12, 13). En Chile se encontró un 47,5% de 500 mujeres postmenopáusicas con valores de vitamina D menores a 20 ng/ml (14). En otro importante estudio, esta vez de 90 mujeres chilenas postmenopáusicas se observó que este porcentaje alcanzaba el 60% (15).

CAUSAS DE BAJOS NIVELES DE VITAMINA D

La causa más frecuente de hipovitaminosis D es la disminución de síntesis en piel por baja exposición solar, también influye la pigmentación, edad, latitud y estación del año en la cual se extraen las muestras. Otro factor es la absorción deficiente en pacientes con enfermedad celiaca y en aquellos sometidos a cirugía bariátrica, especialmente by pass gástrico (16). Otra causa de bajos niveles es el aumento del catabolismo de vitamina D provocado por drogas como anticonvulsivantes y otros fármacos como inmunosupresores, terapia antirretroviral, al igual que hipertiroidismo de cualquier origen

y uso de glucocorticoides (27). Otro factor relevantes es la obesidad que genera secuestro de vitamina D circulante (1, 29).

CONSECUENCIAS DE LA HIPOVITAMINOSIS D

Podemos dividir arbitrariamente las consecuencias de hipovitaminosis D en a) Patologías asociadas como osteomalacia y miopatía por vitamina D. b) Riesgos asociados como enfermedades inmunológicas, incluidas esclerosis múltiple y diabetes mellitus tipo 1, riesgo de ciertas infecciones como influenza, riesgo oncológico, riesgo cardiovascular, etc.

Se revisarán las consecuencias a nuestro parecer de mayor significación para el clínico enfrentado a un paciente con bajos niveles de vitamina D, estas son osteomalacia y miopatía.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPOVITAMINOSIS D

1.- OSTEOMALACIA

Etimológicamente osteomalacia significa hueso blando. Desde el punto de vista médico se define osteomalacia como alteración de la matriz ósea con aumento del tejido no mineralizado u osteoide, lo que determina una alteración en la calidad del hueso con aumento de la hidratación del tejido óseo. La deficiencia de vitamina D en los niños afecta el cartílago de crecimiento y genera signos típicos que configuran el raquitismo. En los adultos la afección se limita al tejido óseo y es lo que conocemos como osteomalacia.

Aunque la causa de osteomalacia es la deficiencia de vitamina D, no toda la osteomalacia puede ser curada con la normalización de estos niveles, ni tampoco todos los individuos con hipovitaminosis D desarrollan necesariamente osteomalacia. Por otro lado este cuadro se puede presentar en asociación con otras patologías como falla renal donde el cuadro histomorfométrico es de mayor complejidad. En este artículo nos referiremos brevemente y en forma específica a la osteomalacia pura generada por bajos niveles de vitamina D, claramente la más frecuente y de mayor relevancia en la práctica médica habitual.

En el interesante estudio de Priemel et al que incluye 675 individuos fallecidos víctimas de accidentes automovilísticos, se encuentra que en ninguno con valores de vitamina D sobre 30 ng/ml hay algún signo de osteomalacia por estudio histomorfométrico, mientras que en aquellos con valores menores a 30 ng/ml estas alteraciones son progresivamente más frecuentes en la medida que disminuye el nivel de vitamina D, encontrando en un 25,6% de los individuos estudiados defectos de la mineralización ósea y con niveles de vitamina D bajo 30 ng/ml (28).

Fisiopatología

En la etapa inicial de la hipovitaminosis D se produce aumento progresivo de fosfatasas alcalinas y de PTH, esto refleja aumento del recambio óseo sin defectos de mineralización, definido por algunos autores como Osteopatía por hipovitaminosis D etapa I o preosteomalacia, es una etapa reversible, el estado II describe depósito no mineralizado en conjunto con hueso normalmente mineralizado y el estado III hay ausencia absoluta de mineralización, conformando la osteomalacia clásica y de carácter irreversible (17-19).

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE OSTEOMALACIA

Es un cuadro de difícil diagnóstico, puede ser oligosintomático. Los pacientes sintomáticos habitualmente presentan fatigabilidad y refieren debilidad muscular, también dolor óseo que aumenta con la actividad, dolor lumbar y de caderas y muchos presentan marcha antalgica (20). En estos pacientes hay mayor riesgo de fracturas por lo que es importante un interrogatorio dirigido. El examen físico puede ser normal o detectar algunos hallazgos significativos como ciertos puntos dolorosos a nivel de extremidades y atrofia muscular leve a severa (19, 20). El dolor a nivel óseo se produce por excesiva hidratación ósea del tejido poco mineralizado generando presión sobre el periostio (1, 20).

Dentro de los hallazgos de laboratorio se observa aumento moderado a severo de fosfatasas alcalinas, los niveles de calcio y fósforos pueden encontrarse en rango normal-bajo o definitivamente bajo el valor de referencia. En muchos pacientes se encuentra hipofosfemia aislada. La PTH se encuentra en rangos elevados habitualmente sobre 50 y en muchos casos en rangos de hiperparatiroidismo, los niveles de 25 OH vitamina D son bajos. En casos severos es posible observar fracturas de estrés sin desplazamiento o fisuras incompletas o pseudofracturas a nivel de pelvis, costillas y escápulas. El uso de cintograma óseo es de utilidad para detectar este tipo de alteraciones. La biopsia ósea después de marcación con tetraciclina es una técnica ocupada en centros especializados (19, 20).

En estos pacientes se hace necesario descartar enfermedad celiaca.

2.- MIOPATÍA POR HIPOVITAMINOSIS D

Aunque frecuentemente se asocia a osteomalacia, la miopatía por hipovitaminosis D se puede presentar sin compromiso óseo por lo que la trataremos como una entidad diferente (21, 22).

Son pacientes que refieren debilidad muscular proximal, muchas veces de causa inexplicada, predominan alteraciones de la flexoextensión y abducción de cadera, con dificultad para incorporarse desde la posición sentada, subir escaleras y frecuentemente presentan cambios en la marcha. Hay dolor mus-

cular difuso, muchas veces atribuido erróneamente a fibromialgia. Los reflejos son normales y no hay déficits sensoriales (19 – 23). Estos pacientes fácilmente son catalogados como funcionales y manejados sintomáticamente.

Fisiopatológicamente se sabe que tanto el músculo esquelético, como liso son ricos en RVD con capacidad de activar la 25OH vitamina D y generar 1-25 OH vitamina D de acción auto y paracrina que se traduce en optimización de las fibras musculares, especialmente maduración de fibras musculares rápidas (24). Ward et al describen las alteraciones de capacidad muscular en niñas postmenárgicas deficientes en vitamina D (25), esto mismo se observa en ancianos institucionalizados y en pacientes en rehabilitación después de accidente cerebrovascular, en estos últimos, la administración de 1000 UI de vitamina D determinó aumento significativo de la calidad de las fibras musculares y un 60% menos de caídas en comparación con individuos sin aporte especial de vitamina D (26).

El examen físico de estos pacientes aporta poco, pero podríamos encontrar atrofia muscular leve a moderada y disminución de fuerza de la musculatura proximal.

TRATAMIENTO DE LA HIPOVITAMINOSIS D

En aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D, es decir, valores menores a 20 ng/ml, la Sociedad Americana de Endocrinología propone tratarlos por 8 semanas con aporte semanal de 50.000 UI de vitamina D2 o D3 vía oral, control de niveles de 25 OH al término del tratamiento y continuar en forma permanente con aporte de 1500 a 2000 UI / día (27). Se debe monitorizar PTH, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y calcio urinario de 24 horas. Algunos pacientes requieren un período intermedio que hemos denominado etapa de consolidación aportando dosis entre 20.000 UI hasta 30.000 UI a la semana hasta obtener un nivel sobre 30 ng/ml y PTH en rangos cercano a 35 pg/ml. Estos pacientes requieren monitorización de 25 OH vitamina D cada 6 meses y luego una vez al año.

Acciones no clásicas de la vitamina D se mencionan en la Tabla 1.

TABLA 1. ACCIONES NO CLÁSICAS DE VITAMINA D

	Acción general	Acción específica	Patologías estudiadas	Bibliografía
Inmunológico	Inmunomodulador	Disminuye actividad células dendrítica, LT helper, Secreción Autoanticuerpos	Esclerosis Multiple Diabetes Mellitus tipo 1	29-32
	Antipatógeno	Aumento Catelicidina -> citoquina antipatógena	TBC Enf Inflamatoria intestinal	33-38
Cardiovascular	Modula Presión Arterial	Estímulo de VDR disminuye producción de Renina	HTA Insuficiencia cardiaca Factor Riesgo cardiovascular	39-42
Cáncer	Antiproliferación celular	Disminuye angiogénesis, aumenta uniones intercelulares, rediferenciación de células oncológicas (colon)	Ca de colon Prevención cáncer en general	43-47
Metabólico	Insulinosensibilizante	Aumenta síntesis y secreción de insulina Protección células beta	Sd Metabólico	48-52

Aportes recomendados de vitamina D se mencionan en Tabla 2.

TABLA 2. RECOMENDACIONES APORTE VITAMINA D DE LA ENDOCRINE SOCIETY

Edad	UI/día
0 a 1 año	400 – 1000
1-18 años	600 – 1000
> 18 años	1500 – 2000
Obesidad	2-3 veces más

Ref. 27.

SÍNTESIS

La hipovitaminosis D afecta a un significativo porcentaje de la población debido a múltiples factores que determinan disminución de síntesis y absorción intestinal de vitamina D. La hipovitaminosis D puede generar alteraciones severas del sistema osteomuscular de difícil diagnóstico si el clínico no tiene presente esta condición. Por otro lado existen evidencias crecientes de que la hipovitaminosis D puede afectar otros parénquimas, determinando mayor riesgo de enfermedad y alteraciones significativas de la calidad de vida. Es importante que a nivel de políticas públicas se aseguren niveles apropiados de vitamina D, especialmente en grupos de mayor riesgo, tales como niños, embarazadas y ancianos y que la hipovitaminosis D forme parte del acervo diagnóstico del equipo médico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PK, Schreiber MP, editors, Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications, vol. 3. Orlando (FL): Academic Press, Inc. (Harcourt Brace Jovanovich); 1989. p. 7-43
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979;281:317-9.
- Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science* 1979;204:1311-3.
- Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, et al. Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:567-71.
- Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:131-7
- Henry HL, Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annu Rev Nutr* 1984;4:493-520
- Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002;22:139-66.
- Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):1706S-9S.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int*. 1997;7(5):439-43.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:373-8
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
- Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1519-27
- Rodríguez JA, Valdivia G, Trincado P. Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia. Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 31-6
- González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:455-61
- Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3735-3740
- Parfitt AM, Rao DS, Stanciu J, et al. Irreversible bone loss in osteomalacia: comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment. *J Clin Invest* 1985;76:2403-1
- McKenna MJ, Freaney R, Casey OM, et al. Osteomalacia and osteoporosis: evaluation of a diagnostic index. *J Clin Pathol* 1983;36:245-52.
- Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med* 1999;160:1199-203.
- Gloth FM, Lindsay JM, Zelesnick LB, et al. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med* 1991;151:1662-4
- Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve* 1994;17:578-80
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002;13(3):187-94.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin

D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006

24. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
25. Ward KA, Das G, Berry JL, et al. Vitamin D status and muscle function in postmenarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):559-63
26. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(3):187-92
27. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):738-44.
28. Priemel M, von Domarus C, Klattke TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 305-12.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30
30. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol* 1984;133:1748
31. Hewison M. Vitamin D and the immune system. *J Endocrinol* 1992;132:173
32. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003;23:117
33. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770
34. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005;19:1067.
35. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173:2909
36. Peric M, Koglin S, Kim SM, et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* 2008;181:8504
37. Liu N, Nguyen L, Chun RF, et al. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology* 2008;149:4799.
38. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut* 2004;53:1129
39. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11
40. Li Y, Kong J, Wei M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
41. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D Deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1949-56.
42. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-12
43. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9(3):227-31
44. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
45. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):708-11
46. Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(2): 113-25
47. Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, et al. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002;64:357-406
48. Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and b cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
49. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(3):650-6
50. Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25(OH)2-vitamin D3 and not 24R,25(OH)2-vitamin D3 is essential for normal insulin secretion in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1985;34: 315-20
51. Mathieu C, Gysemans C, Guilleliet A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57
52. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, et al. Expression of calbindin-D28K in a pancreatic islet b-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001;142:3649-55

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. DIAGNÓSTICO Y MANEJO

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

DRA. TERESA SIR P. (1), DRA. JESSICA PREISLER R. (2), DR. AMIRAM MAGENDZO N. (3)

1. Profesor de Medicina. Universidad de Chile. Jefe del Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.
2. Investigador Asociado Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
3. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

Email: tsir@vtr.net

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico altamente prevalente y se considera en la actualidad una patología familiar. Su presencia debe sospecharse en cualquier adolescente o mujer en edad reproductiva con hirsutismo u otras manifestaciones cutáneas de hiper-androgenismo, irregularidades menstruales y obesidad. El síndrome de ovario poliquístico es un diagnóstico de exclusión y por lo tanto, debe diferenciarse de los cambios fisiológicos propios de la edad y de otros trastornos hiperandrogénicos que requieren de una terapia específica. El diagnóstico oportuno es importante ya que este síndrome se asocia a riesgos reproductivos, oncológicos y metabólicos. Lo anterior implica que estas pacientes deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente, necesitan ser informadas y educadas sobre su patología y finalmente, ser controladas en forma prolongada. Independiente del motivo por el cual consulta la paciente, el tratamiento debe iniciarse siempre con la corrección de las alteraciones metabólicas.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, oligo-ovulación.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent endocrine metabolic disorder and it is presently considered as a family pathology. Its presence should be suspected in any adolescent or woman in reproductive age with hirsutism or other skin manifestations of hyperandrogenism, menstrual irregularities and obesity. Polycystic ovary syndrome is an exclusion diagnosis and, therefore, should be distinguished from the physiological

changes typical for the age and from other hyperandrogenic disorders requiring specific therapy. Early diagnosis is important since this syndrome is associated with reproductive, oncologic and metabolic risks. The above implies that these patients should be timely diagnosed and treated, they need to be informed and educated about their pathology and, finally, followed up for a long term. Independent of the reason for patient consultation, the treatment should always begin with correction of the metabolic derangements.

Key words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, oligo-ovulation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia. Es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopáusicas. En los últimos años se ha podido establecer, que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes. Su etiología es incierta y se manifiesta por síntomas y signos variados que afectan a cada mujer en forma particular. Entre ellos destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia insulínica (RI) y el aspecto poliquístico de los ovarios en la ultrasonografía.

Además, la mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presentan RI y una hiperinsulinemia compensatoria que puede presentarse en personas de peso corporal normal (1). La RI juega un papel preponderante

en las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las que cabe destacar la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el hígado graso no alcohólico (2, 3).

DEFINICIÓN

En 1935 Stein y Leventhal, describieron una entidad clínica consistente en trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. Además, los ovarios de estas pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Con el advenimiento de la ultrasonografía, se pudo establecer que las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico, y por otro lado pacientes con el síndrome clínico florido no tenían las imágenes típicas a la ultrasonografía (4), todo lo cual indicaría que el clásico síndrome de Stein Leventhal sería una excepción. Debido a lo anterior, en 1990, en una conferencia de consenso de la *National Institutes of Health* de los EE.UU., se lo definió como la "presencia de hiperandrogenismo asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria que curse con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos" (5). No obstante, esta definición no incorporó el aspecto morfológico de los ovarios. Posteriormente, la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en una conferencia de consenso realizada en Rotterdam en el año 2003, propuso una nueva definición del síndrome que incorporó la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía como un criterio diagnóstico (6). Se propuso, que luego de excluir otras formas de hiperandrogenismo, el SOP podía ser diagnosticado en pacientes que presentaran a lo menos dos de las tres características siguientes: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-ovulación y presencia de ovarios

de morfología poliquística, dando origen a cuatro fenotipos (Figura 1). Los fenotipos A y B cumplen con los criterios NIH y son considerados formas clásicas (7). Mientras que los fenotipos C y D están en discusión (8, 9). Por lo tanto, de acuerdo al consenso de Rotterdam, los ovarios poliquísticos no necesariamente deben estar presentes para definir la enfermedad y la presencia de ovarios poliquísticos por sí solo no establecen el diagnóstico.

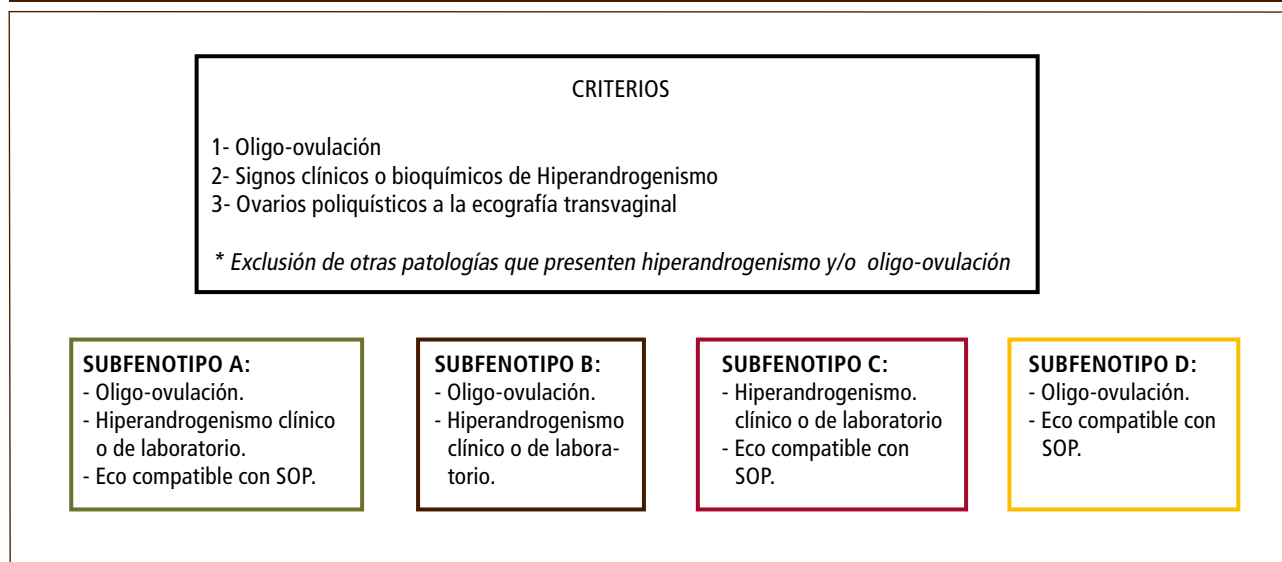
En las adolescentes no hay un criterio establecido para definir este síndrome. El hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné y el sobrepeso pueden representar cambios fisiológicos propios de la edad. Dos tercios de las adolescentes aparentemente normales desarrollan acné, la mitad presenta irregularidades menstruales y un alto porcentaje se hacen obesas y de ellas, un cuarto desarrolla un síndrome metabólico. Además, durante los dos años que siguen a la menarquia las niñas pueden presentar en forma fisiológica ovarios multifolículos, asociados a los trastornos menstruales, pueden erróneamente confundirse con un síndrome de ovario poliquístico (10, 11). Debido a estas características, se ha planteado que a esta edad, el diagnóstico debería basarse en el hiperandrogenismo bioquímico asociado a irregularidades menstruales y morfología de ovarios poliquísticos (12, 13).

FISIOPATOLOGÍA

En la compleja fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico, destacan al menos tres tipos de alteraciones interrelacionadas entre sí: una disfunción neuroendocrina (hipersecreción de LH), un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.

Disfunción neuroendocrina. Se caracteriza por un aumento de la secreción de LH y una secreción de FSH normal o disminuida (14). En estas

FIGURA 1. CRITERIOS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM 2003



pacientes se ha observado un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que reflejaría un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH). No se han identificado alteraciones en neurotransmisores específicos que expliquen este trastorno y las evidencias actuales sugieren que se trataría probablemente de una disfunción hipotalámica secundaria a los niveles elevados de andrógenos e insulina (15, 16).

Disfunción metabólica. Está representada principalmente por una RI periférica que se expresa por una hipersecreción de insulina. Esta a su vez, promueve una mayor secreción de andrógenos por el ovario y las suprarrenales; estimula la secreción de LH y además disminuye la síntesis hepática de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) con lo cual aumenta la fracción libre y actividad biológica de los andrógenos. De acuerdo a estudios de nuestro grupo, la hipersecreción de insulina se manifiesta desde la pubertad temprana y precede al hiperandrogenismo bioquímico (17). Además, cabe hacer notar que la disfunción metabólica se asocia fundamentalmente a los fenotipos clásicos que cursan con hiperandrogenemia (7).

El mecanismo por el cual se genera una resistencia insulínica en el síndrome de ovario poliquístico no está claro. En estas pacientes se ha establecido, que no habría una alteración del receptor de insulina ni del número de ellos sino que de los eventos post-receptor en cualquier punto de la señalización insulínica. En el síndrome de ovario poliquístico semejante a lo descrito en la diabetes 2, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa. No todas las pacientes con SOP y RI desarrollan una intolerancia a la glucosa y una diabetes tipo 2, por lo que se ha sugerido que en estos casos, debe coexistir una disfunción de la célula β -pancreática la cual podría ser condicionada por el mismo defecto que genera la resistencia insulínica o por otros factores (1). En la minoría de los casos (20-30 %), el SOP puede manifestarse sin resistencia insulínica, lo que se debería a que por ser una enfermedad multigénica compleja no siempre se heredan conjuntamente genes asociados a RI con genes asociados a la disfunción reproductiva.

Disfunción de la esteroidogénesis ovárica/suprarrenal. Es un pilar fundamental en este síndrome y se caracteriza por una alteración de la biosíntesis de los andrógenos, la cual tanto en el ovario como en la suprarrenal está determinada por la actividad de una enzima denominada citocromo P450c17. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico la actividad de esta enzima está aumentada, lo que lleva a una mayor producción de andrógenos ováricos y adrenales. El aumento de los andrógenos intraováricos, alteran el desarrollo de los folículos y la ovulación. El hiperandrogenismo adrenal funcional está presente en alrededor del 50% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y se expresa por una elevación moderada de DHEAS. Se ha propuesto que la disfunción de esta enzima (P450c17) sería exclusiva del síndrome de ovario poliquístico pudiendo ser un evento primario o secundario al exceso de LH y/o insulina; la cual potenciaría esta disfunción (18). Además, cabe destacar que el tejido adiposo juega un papel preponderante en la fisiopatología del SOP ya que tiene una función esteroidogénica intrínseca y es un tejido blanco para los andrógenos (19).

Disfunción de la foliculogénesis. Se ha podido establecer, mediante estudios ultrasonográficos y biopsias ováricas, que las pacientes con SOP presentan un pool de folículos en crecimiento 2 a 3 veces superior que las mujeres sanas. La histología del síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por un aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular. Esta situación se acompaña además de una detención del proceso de selección folicular, lo que explica la ausencia de ovulación. Por lo tanto, en el síndrome de ovario poliquístico habría mayor reclutamiento y una menor selección, lo que mantiene un aumento del pool de folículos en crecimiento productores de andrógenos (20, 21).

En los últimos años se ha propuesto que la Hormona Antimülleriana (AMH) podría ser utilizada como un marcador sérico de la reserva folicular. La AMH es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia TGF β , producida exclusivamente por las células de la granulosa en la mujer. Su concentración es independiente de las gonadotrofinas y por lo tanto refleja la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer. Además, recientemente hemos podido establecer que las hijas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles significativamente mayores de AMH desde la infancia temprana (2 a 3 meses de vida) hasta la peripubertad, lo que sugiere que estas niñas nacen con una masa de folículos aumentada, lo que podría constituir un eslabón para el desarrollo ulterior de SOP (22, 23).

ETIOPATOGENIA

El síndrome de ovario poliquístico tiene una base genética y puede comprometer a otros miembros de la familia. Tanto las hijas como las hermanas así como los hijos y los hermanos del caso índice pueden manifestar algún rasgo fenotípico de este síndrome, que es considerado en la actualidad una enfermedad familiar multigénica compleja (24, 25), que afecta además al varón. Entre los factores ambientales destacan la obesidad y los eventos que ocurren en la vida intrauterina (hiperandrogenismo, diabetes gestacional y sobrepeso de la madre durante el embarazo) (26). Por lo tanto, es de suma importancia el manejo adecuado de la embarazada, ya que estudios epidemiológicos y clínicos sugieren una relación entre el ambiente prenatal y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas durante la edad adulta (17, 27 - 30).

ASPECTOS CLÍNICOS

El cuadro clínico es muy polimorfo y varía de acuerdo a la edad de la paciente. Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en el período perimenárquico con la aparición de alteraciones menstruales en los dos tercios de las adolescentes principalmente oligomenorrea (sangrados con intervalos mayores de 45 días o menos de 9 sangrados al año) alternados con períodos de amenorrea secundaria (ausencia de sangrado por lo menos en tres meses consecutivos), las que cursan con buen nivel estrogénico y responden con sangrado a la administración de progesterona. Ocasionalmente se presentan además episodios de metrorragia disfuncional (sangramiento excesivo fuera de ciclo) por hiperplasia endometrial. En raras oportunidades, una amenorrea primaria (ausencia de menarquia

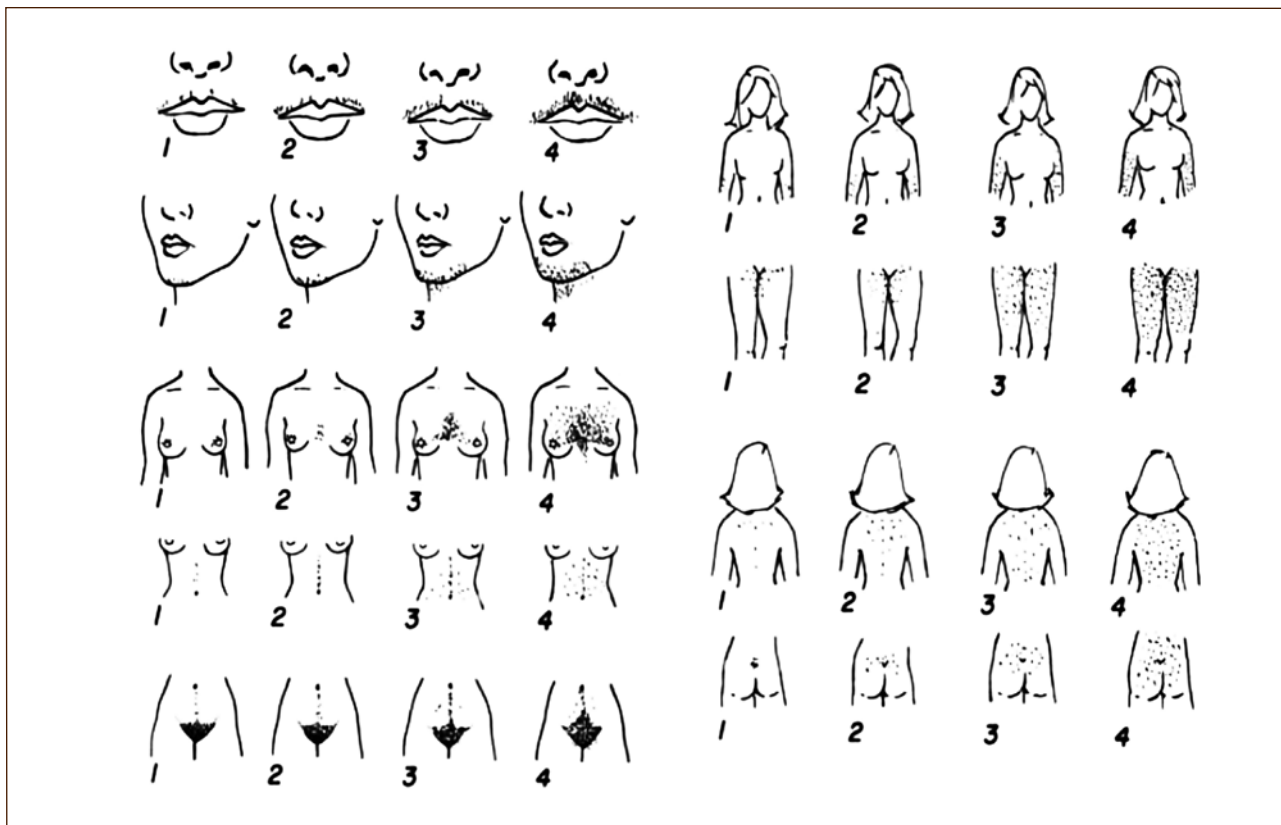
a los 16 años), una adrenarquia prematura o una pubertad precoz pueden ser el debut del cuadro clínico. En forma excepcional, las pacientes pueden presentar una eumenorrea. Los trastornos menstruales se asocian frecuentemente a la obesidad por lo general de tipo androide y a manifestaciones del hiperandrogenismo siendo el hirsutismo la manifestación más clásica. El hirsutismo por lo general es discreto o moderado (entre 8 y 15 puntos en la escala de Ferriman y Gallowey) (31), se presenta en dos tercios de las pacientes, aparece después de la pubertad y progresa lentamente o se detiene alcanzada la madurez sexual. La virilización es rara y su presencia debe hacer sospechar otras etiologías como un tumor secretor de andrógenos o una hiperplasia adrenal congénita. Entre las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, sólo el hirsutismo, el acné y la alopecia han sido aceptadas por ambos consensos como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo. La obesidad está presente en alrededor de la mitad de las pacientes y es típicamente de tipo androide o "forma de manzana" (índice cintura/cadera > 0.85); por lo general se inicia en la niñez y se acentúa en la pubertad. En las pacientes obesas y/o hiperinsulinémicas puede observarse *acantosis nigricans* que es un marcador cutáneo de resistencia insulínica, la que se presenta como una pigmentación verrucosa de color pardo oscuro que suele observarse en las zonas de pliegues. Además, estas pacientes pueden adquirir un aspecto

cushingoideo (obesidad central, dorso de búfalo y aumento de la grasa supraclavicular semejante a lo que se observa en el Cushing, pero sin atrofia muscular) o acromegaloideo (aumento del grosor de los rasgos faciales por efecto trófico de la insulina, pero sin prognatismo) que muchas veces obliga a descartar estas patologías. El cuadro clínico constituido no regresa espontáneamente (no se mejora, sólo se compensa). Con el tiempo van cambiando las manifestaciones fenotípicas. Durante la post-menarquía y edad reproductiva temprana predominan alteraciones reproductivas, mientras que durante la edad reproductiva tardía y peri-menopausia se acentúan las alteraciones metabólicas (32). Los riesgos a largo plazo derivan del hiperestrogenismo relativo (por falta de ovulación) el cual se asocia a cáncer endometrial y de la hiperinsulinemia crónica (diabetes 2 y síndrome metabólico).

EXAMEN FÍSICO

Debe ponerse especial atención a las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Para consignar la distribución del vello y su cuantificación se utiliza el score de Ferriman-Gallowey (Figura 2). Clásicamente en mujeres en edad reproductiva se considera que un cómputo superior a 8 indicaría hirsutismo. No obstante, en poblaciones de

FIGURA 2. SCORE DE FERRIMAN-GALLOWEY CRITERIOS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM



Cada una de las áreas corporales andrógenos sensibles son asignadas con un score de 0 (sin vello) a 4 (francamente virilizado), y estos puntajes se suman en un score final que traduce el grado de hirsutismo.

descendencia amerindia como Chile, debido a una menor actividad de la 5 α reductasa cutánea, el hirsutismo podría definirse con valores de corte más bajos (mayor o igual a 6) sobre todo en las adolescentes (33). Debe consignarse además: el acné, la alopecia androgénica (pérdida del cabello de acuerdo al patrón masculino) y la *acantosis nigricans* en las zonas de pliegues como cuello, nuca, axilas y cara interna de los muslos. Debe calcularse el índice de masa corporal y la distribución de la grasa (relación cintura mínima /cadera máxima).

Es aconsejable completar el examen físico con la medición de la presión arterial, el examen del tiroides y de las mamas y la inspección de los genitales externos en busca de clitoromegalia en las niñas y un examen ginecológico en las mujeres sexualmente activas.

En síntesis, debe documentarse el hiperandrogenismo, descartar otras patologías y establecer anomalías metabólicas que comúnmente acompañan a este síndrome.

Recordar que el cuadro clínico es polimorfo. No todas las mujeres presentan la totalidad de los síntomas. Sin embargo es importante conocerlos ya que pueden ser la pista que lleven a un diagnóstico oportuno.

INVESTIGACIÓN DEL LABORATORIO

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen andrógenos elevados en forma discreta o moderada ya sea testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato, o todos ellos. Aunque el aumento de los andrógenos es muy frecuente, algunas determinaciones caen dentro del rango de normalidad y ello no implica exclusión diagnóstica. Debe considerarse además el método utilizado para medir los andrógenos y recordar que a partir de los 35 años las concentraciones de andrógenos disminuyen en un 50% en la mujer.

Testosterona total. Es el andrógeno circulante más importante en la mujer y es también el principal andrógeno causante de hirsutismo en ella. No obstante, en el SOP la testosterona total sólo está elevada discretamente en el 50% de los casos. Además existen numerosos ensayos para medir esta hormona, lo que puede ser confuso para determinar su elevación. De acuerdo a nuestra experiencia, la testosterona medida por RIA (*Diagnostic System Labs, TX, USA*) es la que da una mejor correlación con la espectrofotometría de masa que es el método más fino para medir testosterona (29). Por esta razón, para establecer la presencia de hiperandrogenismo, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el índice de andrógenos libres (IAL), el cual fue descrito inicialmente por Fox y cols (34) y consiste en la relación entre la testosterona total y su proteína transportadora (SHBG) de acuerdo a la siguiente fórmula: Testosterona (nmol)/ SHBG (nmol) x 100 (Valor normal < 4.5). Para transformar la T en ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor x 3.467.

Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Esta hormona se origina exclusivamente en las suprarrenales por lo que se la utiliza como marcador de hiperandrogenismo suprarrenal. Aproximadamente entre 25-40% de estas pacientes pueden presentar un aumento de la con-

centración sérica de DHEAS la cual raramente excede los 600 ng/dl.

Androstenediona. Es un andrógeno fundamentalmente de origen ovárico y puede ser el único andrógeno elevado en una mujer con SOP. En comparación a la testosterona, este andrógeno se mantiene elevado hasta etapas tardías de la transición menopáusica. Además, tiene la ventaja que su determinación se realiza con un solo tipo de ensayo lo que no genera variabilidad de los resultados. Aunque no es un andrógeno de primera línea, puede ser determinado en caso de duda diagnóstica.

17 hidroxiprogesterona (17-OHP). Es el mejor metabolito para descartar déficit de la enzima 21-hidroxilasa; su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es inferior a 2 ng/ml. Valores superiores a 6 son indicadores de bloqueo enzimático; Concentraciones entre 2 y 4 ng/ml hacen necesario efectuar un test de ACTH, el cual consiste en la administración endovenosa de 0,25 ug de ACTH (Valores de OHP superiores a 10 ng/ml a los 60 minutos post ACTH establecen el diagnóstico). Alrededor del 50% de las pacientes con SOP pueden presentar elevaciones muy discretas de esta hormona.

Relación LH/FSH. Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico frecuentemente (60%) tienen una relación LH/FSH aumentada (mayor de 2), la cual por lo general se observa en mujeres de peso corporal normal. Originalmente se la consideró un marcador de síndrome de ovario poliquístico. No obstante, debido a que su normalidad no descarta el diagnóstico, no se la utiliza en la actualidad como parte de los criterios de SOP, pero sigue siendo un elemento orientador.

Debe completarse el estudio hormonal con la determinación de prolactina y hormonas tiroideas cuyas alteraciones pueden cursar con irregularidades menstruales.

EVALUACIÓN DEL COMPONENTE METABÓLICO DEL SOP

La mayoría de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen anomalías metabólicas como resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensatoria, obesidad y dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol-LDL y disminución del colesterol-HDL), por lo que es aconsejable hacer en todas ellas, independiente del peso corporal, una evaluación de la enfermedad metabólica mediante un perfil lipídico para descartar una dislipidemia y un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Los siguientes valores son sugerentes de resistencia insulínica en las niñas hasta dos años postmenarquia: una insulinemia basal > de 18 uU/ml y una insulinemia post carga de glucosa mayor de 100 uU/ml. En las niñas postmenárquicas tardías (más de dos años post-menarquia) se utilizan los valores de corte establecidos para los adultos: una insulinemia basal > de 12.5 uU/ml, una insulinemia post-carga a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml. Es importante destacar que estos valores de corte son válidos para las insulinemias medidas por radioinmunoensayo y no por otros métodos.

Además, cabe hacer notar que la determinación aislada de insulina basal tiene escaso valor diagnóstico ya que suele ser normal.

El test de HOMA (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) es un modelo matemático desarrollado por Matthews para estudiar resistencia insulínica en una población y no para establecer resistencia insulínica en un individuo determinado, debido a que su normalidad no permite descartar una RI (35).

ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía especialmente transvaginal es un procedimiento útil para detectar morfología de ovarios poliquísticos. Se debe tener en cuenta que la vía abdominal tiene limitaciones sobretodo en niñas obesas. Frente a un diagnóstico diferencial ominoso, se recomienda actualmente realizar una resonancia nuclear magnética de abdomen (36). En las mujeres sexualmente maduras el ovario alcanza un volumen aprox de 6cc y no excede los 8cc cuando contiene un cuerpo lúteo o un folículo maduro. En pacientes portadoras de SOP el volumen es significativamente mayor, superiores a 10cc. No obstante, un 30% de las pacientes pueden presentar volúmenes ováricos normales.

Los criterios actualmente utilizados para definir ovarios poliquísticos son: presencia de 12 o más folículos en cada ovario (barrido completo) que midan entre 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (> 10 ml) en fase folicular temprana. Esta definición no se aplica a mujeres que toman anticonceptivos orales. Sólo un ovario afectado es suficiente para definir el síndrome. Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo, el examen debe repetirse durante el próximo ciclo.

El estroma ovárico no está considerado en la definición ecográfica actual de SOP. No obstante, cabe destacar que hasta un 94% de los casos de SOP presentan aumento de la ecogenicidad ovárica.

EL SOP suele confundirse con los ovarios multifolliculares los que se observan como ovarios aumentados de volumen con varios folículos en desarrollo hasta 9 mm sin dominancia y que aparecen dispersos en el estroma ovárico. Se presentan durante el desarrollo puberal y después de la reanudación de la ciclicidad ovárica que sigue a una fase de amenorrea (lactancia, pubertad).

Enfoque diagnóstico. El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico se basa en la combinación de sus características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas. El diagnóstico debe ser planteado clínicamente y confirmado bioquímicamente. La ultrasonografía sugerente de síndrome de ovario poliquístico por sí sola no permite establecer el diagnóstico y su normalidad no lo descarta.

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico debe establecerse con otros cuadros clínicos que suelen presentar la asociación de hirsutismo y trastornos menstruales como: hiperplasia adrenal congénita, tumores virilizantes, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing,

acromegalia y el uso de drogas como esteroides anabólicos y ácido valproico.

TRATAMIENTO

Está orientado a corregir el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas (obesidad y RI) y la ovulación, en los casos en que la mujer desee embarazo.

Por ser el síndrome de ovario poliquístico una disfunción endocrino-metabólica crónica, con un fuerte componente genético, su curación espontánea es dudosa, por lo que los tratamientos deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

Recordar que el tratamiento oportuno permite prevenir las graves consecuencias que puede tener el SOP para la salud de las mujeres, tales como: enfermedad cardiovascular e hipertensión, resistencia insulínica, diabetes, diabetes gestacional, cáncer endometrial, mayor tasa de abortos y pre-eclampsia.

Tratamiento del hiperandrogenismo

Uno de los factores decisivos en la elección inicial de la terapia en la mujer en edad reproductiva es el deseo o no de embarazo, no obstante, la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a las otras medidas terapéuticas.

En la mujer que no desea embarazo, el tratamiento está orientado a corregir la hiperandrogenemia, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica), los trastornos menstruales y las alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica y al hiperinsulinismo.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas del HA y de la hiperandrogenemia

Basados en las recomendaciones del tratamiento del hiperandrogenismo de la Sociedad Americana de Endocrinología (37).

Los métodos que se pueden utilizar para un adecuado manejo del hiperandrogenismo están dirigidos a: inhibir la esteroidogénesis ovárica, suprarrenal o ambas, aumentar la concentración de SHBG, evitar la acción de andrógenos en tejidos blancos, bloqueando la unión a sus receptores e inhibir la conversión periférica (5- α reductasa) de testosterona a dihidrotestosterona (hormona 3 veces más potente) y por último, actuar directamente sobre los tejidos, utilizando recursos cosméticos.

Los anticonceptivos orales. Son considerados la primera alternativa terapéutica para mujeres en edad reproductiva, estos fármacos suprimen la secreción de LH y, por lo tanto disminuyen la biosíntesis de andrógenos ováricos, aumentan la concentración plasmática de SHBG disminuyendo los andrógenos libres y además permite una descamación regular del endometrio, con lo que se evita el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. El inconveniente

de los anticonceptivos orales es que pueden deteriorar la resistencia insulínica y aumentar la síntesis hepática de triglicéridos, lo que dependerá del tipo de progestina que contenga. Las progestinas que tienen actividad androgénica son el norgestrel y el levonorgestrel que no son recomendables, justamente porque exacerbaban las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo. Otras progestinas como el acetato de ciproterona, la drospironona, el acetato de clormadinona y el dienogest tienen efecto antiandrogénico. De éstas, el acetato de ciproterona, por su actividad glucocorticoidea, tiene más efecto anabólico y puede producir aumento del peso corporal y de la resistencia insulínica. Las progestinas más recomendables son, la drospironona, al ser un derivado de la espironolactona, tendría un efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica y el dienogest y acetato de clormadinona tendrían la capacidad de reducir la actividad de la 5 alfa reductasa a nivel de la piel (38).

Las pacientes que más se benefician con los anticonceptivos orales son aquellas con anovulación crónica y niveles elevados de andrógenos y de LH.

Los antiandrógenos. Son compuestos de tipo esterooidal, como el acetato de ciproterona y la espironolactona, o no esterooidal, como la flutamida y el finasteride, que antagonizan al receptor de andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. La elección del antiandrógeno depende de cada caso en particular, tomando en cuenta el mecanismo de acción y los efectos adversos de cada droga. Los dos primeros son muy efectivos en suprimir la hiperandrogenemia, mientras que la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos. Los antiandrógenos, sin excepción, están contraindicados en el embarazo, ya que pueden provocar feminización de un feto masculino. Por lo tanto, deben usarse en combinación con un anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual. La asociación de un antiandrógeno con un anticonceptivo oral potencia el efecto antiandrogénico. Los antiandrógenos también pueden asociarse entre sí, como por ejemplo el acetato de ciproterona con finasteride o la espironolactona con flutamida. Sin embargo, la asociación de acetato de ciproterona con flutamida no es recomendada por el aumento en el riesgo de compromiso hepático.

Los glucocorticoides no están indicados en el tratamiento del hiperandrogenismo. Manejo de la oligo-ovulación crónica.

Debe corregirse en primer lugar la obesidad, ya que está demostrado que esta sola medida en pacientes obesas disminuye los niveles de insulina, testosterona y LH, permitiendo la reanudación espontánea de la ciclicidad ovárica y de la ovulación. En las pacientes que no menstrúan espontáneamente y que no desean embarazo se puede utilizar progestinas en dosis bajas en forma cíclica o anticonceptivos orales, con el fin de lograr una protección endometrial. En las pacientes que desean embarazo está indicado llevar a cabo una inducción de ovulación.

Se ha descrito que las pacientes con SOP tienen hasta 3 veces más riesgo que la población general de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, lo que se debe a: hiperestrogenismo relativo por ausencia de ovulación, presencia de factores de crecimiento e inflamatorios por obesidad, RI y diabetes; y nuliparidad (39). Las pacientes que presentan amenorrea, metrorragias disfuncionales y engrosamiento endometrial a la ecografía deberían ser derivados a un especialista.

Inducción de ovulación. Consiste en el tratamiento farmacológico o quirúrgico destinado a inducir ciclos ovulatorios normales (mono foliculares) en pacientes con oligo-anovulación.

Estos procedimientos son de resorte del especialista en medicina reproductiva.

Recordar que las mujeres con SOP que logran embarazarse tienen mayor riesgo de diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo, pre-eclampsia, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional, por lo que su control endocrino-metabólico y sobre todo su control prenatal son cruciales. Lo que se atenúa con el tratamiento de las alteraciones metabólicas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Por ser una disfunción endocrino-metabólica con un variado espectro de anomalías, muchas de las cuales son sutiles, las pacientes suelen consultar en diversas especialidades donde, por lo general, se da énfasis al motivo de consulta con lo cual el diagnóstico de SOP pasa desapercibido y se pierde la visión global de lo que involucra su diagnóstico.

El diagnóstico de SOP es particularmente importante debido a que identifica riesgos metabólicos y cardiovasculares así como el potencial reproductivo de estas pacientes. Lo anterior implica que las pacientes en las cuales se establece el diagnóstico de SOP deben ser informadas y educadas respecto a su patología, deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente y deben ser controladas en forma prolongada.

El SOP es un trastorno común que afecta aproximadamente a 5 millones de mujeres en edad reproductiva en los EE.UU. y se estima que el costo en salud para identificar y tratar a estas pacientes es de aprox. 4 billones de dólares anuales. La causas del SOP aún no están bien identificadas, algunos estudios sugieren que sería una alteración con un fuerte componente genético, mientras que otros sugieren que los factores del ambiente intra o extrauterinos jugarían un rol importante. En la actualidad se le considera una alteración endocrino-metabólica familiar que comprometería al varón y que se asocia a la diabetes tipo 2. Debido a que esta implica una alta demanda en salud, las estrategias están encaminadas a prevenir o por lo menos retrasar su inicio. Una de estas estrategias es identificar poblaciones con alto riesgo de desarrollar diabetes 2 para permitir una intervención oportuna. Las pacientes con SOP constituirían una de estas poblaciones, pero a diferencia de otras,

sería una población ideal para implementar medidas de prevención, ya que por el inicio precoz de su sintomatología, las pacientes son identificables a una edad temprana.

El futuro de este síndrome estará en la prevención de los factores epigenéticos y marcadores genéticos que permitan instaurar medidas preventivas precoces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33:981-1030.
2. Atkin S. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; [Epub ahead of print].
3. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007; 47:412-417.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: a common finding in normal woman. *Lancet* 1988; 1:870-872.
5. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. En: *Polycystic Ovary Syndrome*, ed. por Dunaif A, Givens J R, Haseltine F, Merriam G R, Boston: Blackwell, 1992: 377-384.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored SOP Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
7. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome.. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; [Epub ahead of print].
8. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:786-789.
9. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:781-785.
10. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95:702-6.e1-2.
11. Villarreal C, Merino PM, López P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2011; 26:2861-2868.
12. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 201.e1-5.
13. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4:45-51.
14. Rebar R., Judd H. L., Yen SS., et al. Characterization of the inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 57: 1320-1329.
15. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108:1441-1449.
16. Sir Petermann T, Muñoz A, Candia M, et al. LH secretion by the female pituitary: effect of testosterone and blockade of its receptor. *Exp Clin Endocrinol* 1996; 104 (Suppl 1):20-22
17. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4637-4642.
18. Rosenfield RL, Perovic N, Ehrmann DA, et al. Acute hormonal responses to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide: dose-response studies and comparison to nafarelin--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3408-3411.
19. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24:1548-1555.
20. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003; 362:1017-1021.
21. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18:598-608.
22. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, et al. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3105-3109.
23. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, et al. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2739-2743.
24. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26:251-282. Review.
25. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:193-205. Review.
26. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, et al. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002; 17:2573-2579.
27. Sir-Petermann T, Hittchsfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20:2122-2126.
28. Recabarren SE, Sir-Petermann T, Rios R, et al. Pituitary and testicular function in sons of women with polycystic ovary syndrome from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008a; 93:3318-3324.
29. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1923-1930.
30. Recabarren SE, Smith R, Rios R, et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008b; 93:1820-1826.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
32. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:158-174. Review.
33. Tellez R, Frenkel J. Evaluación clínica del vello corporal en mujeres sanas. *Rev Méd Chile* 1995; 123:1349-1354.

34. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, et al. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:127-131.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
36. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *J Magn Reson Imaging* 2013; [Epub ahead of print]
37. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-1120.
38. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63:463-492.
39. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2012; 27:1327-1331.

Agradecimiento a los Proyectos Fondecyt 1030487, 1071007 y 1110864.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA. ESTUDIO Y MANEJO

INSULIN RESISTANCE SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

DR. FERNANDO CARRASCO N. (1), NUT. JOSÉ EDUARDO GALGANI F. (2), DRA. MARCELA REYES J. (3)

1. Magíster en Nutrición Clínica. Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes.
2. Nutricionista, Doctor en Nutrición y Alimentos, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Magíster en Ciencias de la Nutrición, Doctor en Nutrición y Alimentos, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.

Email: fcarrasco@clc.cl

RESUMEN

El síndrome de resistencia a la insulina, actualmente más conocido como síndrome metabólico (SM), es una condición clínica de alta prevalencia en Chile. Por el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes asociado a esta condición, en la práctica clínica es relevante su detección precoz y manejo. La resistencia a la insulina (RI) es una condición metabólica central en la etiopatogenia del SM y su diagnóstico puede efectuarse con mediciones de insulinemia y glicemia en ayuno o con la prueba de tolerancia oral a la glucosa con curva de insulinemia. Existe acuerdo que los mejores resultados del manejo del SM y de la RI se logran con cambios en estilo de vida, incluyendo modificaciones en la dieta y en el patrón de actividad física junto con reducción en el peso y grasa corporal. Algunas terapias farmacológicas orientadas a mejorar la sensibilidad a la insulina han sido recomendadas en consensos internacionales, especialmente en pacientes con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular o de diabetes tipo 2, cuando fracasan las terapias no farmacológicas.

Palabras clave: Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, prevención de diabetes, obesidad abdominal.

SUMMARY

Insulin resistance syndrome, now known as metabolic syndrome (MS) is a highly prevalent clinical condition

in Chile. Because of the high associated risk of this condition with cardiovascular disease and type 2 diabetes, in the clinical practice is relevant its early detection and management. Insulin resistance (IR) is a key metabolic condition in the pathogenesis of MS, and its diagnosis can be made with fasting plasma glucose and insulin measurements or by an oral glucose tolerance test with insulin curve. There is agreement that the best results of the management of MS and insulin resistance are achieved with lifestyle modifications, including changes in diet and physical activity patterns along with weight reduction and body fat. Some pharmacological therapies targeted on improving insulin sensitivity, have been recommended in international consensus, especially in patients at high risk of cardiovascular disease or type 2 diabetes, when non-pharmacological strategies have failed.

Key words: Metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes prevention, abdominal obesity.

INTRODUCCIÓN

Los patrones dietarios y de actividad física han cambiado drásticamente en las últimas décadas, lo cual ha contribuido al rápido aumento de la prevalencia de obesidad y de sus múltiples complicaciones asociadas (1). Entre las más prevalentes se encuentran la resistencia insulínica (RI), dislipidemia e hipertensión arterial, las cuales conforman el así llamado síndrome metabólico (SM). En Chile existe una alta prevalencia

de síndrome metabólico, comprometiendo a cerca de un tercio de la población adulta (2).

Diagnóstico del síndrome metabólico

El SM fue conocido inicialmente como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome de Reaven. Este síndrome se caracteriza por una disminución de la sensibilidad a la insulina, junto con obesidad (central), dislipidemia, hiperglicemia, hipertensión arterial, inflamación crónica y mayor propensión a la enfermedad trombótica (3). En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la denominación de SM para englobar las distintas entidades patológicas que determinan un aumento del riesgo cardiovascular (4). Estudios poblacionales prospectivos han mostrado que el SM aumenta alrededor de 2 veces el riesgo de eventos por enfermedad vascular aterosclerótica (5, 6) y además aumenta entre 3,5 y 5 veces el riesgo de diabetes tipo 2 (7).

Varias definiciones han sido propuestas por distintos grupos, entre ellos la OMS (1998 y 1999), el Grupo Europeo para el Estudio de la RI (EGIR-1999), el Programa Nacional de Educación del Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATP III 2001) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE-2003) (8). En abril de 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) planteó una nueva definición del SM, aunque no se fundamentó cuáles fueron los nuevos hallazgos epidemiológicos o clínicos que justificaron la nueva definición. Este consenso redefinió los puntos de corte, utilizando los mismos parámetros del ATP III, y confiriendo a la obesidad abdominal un papel fundamental. Así, se definió como saludable una circunferencia de cintura inferior a 80 y 94 cm, en mujeres y hombres, respectivamente (9). Estos valores de cintura fueron definidos por la OMS en 1997, basándose en el aumento del riesgo de enfermedades metabólicas observado en estudios que mostraban concordancia con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² (10). La nueva definición de la IDF elevó la prevalencia de SM en forma importante en la mayoría de los países. Esta definición estableció que la obesidad abdominal era un requisito para el diagnóstico de SM, por lo que entre los sujetos portadores, una mayor proporción eran obesos. En cambio, el criterio de ATP III da importancia a todos sus factores por igual y como 2 de los 5 criterios están relacionados con los lípidos sanguíneos (colesterol de HDL y triglicéridos), detecta con mayor frecuencia a sujetos con dislipidemia (11). El año 2009, un consenso de varias organizaciones

líderes acordó mantener los criterios de la ATP III-2005, considerando la presencia de SM con al menos 3 de 5 criterios, debiendo definirse en distintas regiones o países el punto de corte de cintura, dependiendo de las características particulares de cada población (12) (Tabla 1).

En la práctica clínica, identificar a un sujeto como portador de SM puede presentar dificultades técnicas, considerando que varios parámetros muestran una alta variabilidad intra-individual (ej. trigliceridemia, glicemia y presión arterial). Por otro lado, las recomendaciones para medir la circunferencia de cintura difieren entre distintos organismos, junto con ser dependiente de la experiencia del evaluador. De tal forma, por el carácter dicotómico con que se evalúa la presencia o no de cada criterio, un sujeto puede ser identificado como portador o no de SM (13).

Diagnosticar a un individuo como portador de SM es útil en clínica para pesquisar a aquellos individuos con mayor riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2 y de esa forma implementar en ellos medidas preventivas. Sin embargo, es discutible que con un manejo dicotómico de las variables (ej. glicemia menor o mayor a 100 mg/dL) se pueda definir el nivel de riesgo cardiovascular o de diabetes tipo 2 a nivel individual. Esto dado que la relación entre estas variables y el riesgo de enfermedad es continuo. Respecto del riesgo de diabetes tipo 2, este estará incrementado con la sola presencia de un valor elevado de glicemia de ayuno, aún sin cumplir el paciente con los otros criterios mínimos de SM. En cambio, otros pacientes con SM, pero sin glicemia alterada de ayuno podrían tener menor riesgo de diabetes tipo 2. Adicionalmente, respecto de la relación entre SM y RI, distintos estudios muestran que no todos los pacientes con SM presentan RI, observándose un valor predictivo del SM para detectar esta condición metabólica entre 50 y 78% (13).

Definición de resistencia insulínica

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas en respuesta a diversos estímulos, siendo la glucosa el más relevante (14, 15). Su principal función es mantener la homeostasis glicémica y de otros sustratos energéticos. De esta forma, posterior a cada comida la insulina suprime la liberación de ácidos grasos libres mientras que favorece la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo. Por otra parte, la insulina inhibe la producción hepática de glucosa, mientras que

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Factores de riesgo	IDF 2005 (Circ. cintura y ≥ 2 otros criterios)	AHA/NHLBI 2005 (≥ 3 criterios)	IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/ISAO 2009 (≥ 3 criterios)
Circ. cintura (cm)	≥ 94 en hombres (H); ≥ 80 en mujeres (M)	≥ 102 (H); ≥ 88 (M)	Punto de corte a definir en cada región
Glucosa (mg/dL)	≥ 100 ó diabetes tipo 2	≥ 100	≥ 100
Presión arterial (mm/Hg)	≥ 130 PAS ó ≥ 85 PAD*	≥ 130 PAS ó ≥ 85 PAD	≥ 130 PAS ó ≥ 85 PAD
Colesterol-HDL (mg/dL)	< 40 (H); < 50 (M)*	< 40 (H); < 50 (M)	< 40 (H); < 50 (M)
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150 *	≥ 150	≥ 150

promueve la captación de glucosa por el tejido muscular esquelético y adiposo (16). En un estado de RI, la acción de esta hormona a nivel celular está reducida, lo que aumenta la secreción de insulina. Esto permite compensar el defecto en la acción tisular y así mantener la homeostasis glicémica (17). Este fenómeno da cuenta del estado hiperinsulinémico, el cual es característico en sujetos con RI, particularmente después de una comida alta en carbohidratos.

Evaluación de la resistencia insulínica

La RI puede ser determinada mediante un clamp euglicémico-hiperinsulinémico (18). Esta técnica consiste en infundir insulina a una tasa fija, mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objeto de fijar (clamp) la glicemia a un nivel dado, usualmente 90 mg/dL. En sujetos con menor grado de RI (sensibles a insulina) se requerirá una mayor tasa de infusión de glucosa para mantener la euglicemia. La aplicación de este método es compleja, laboriosa y costosa, lo cual ha incentivado el desarrollo de otros métodos para evaluar la RI fundamentalmente basadas en estimaciones de la glicemia e insulinemia en ayuno o en respuesta a una dosis oral estándar de glucosa (19).

Evaluación de la resistencia insulínica basada en mediciones de ayuno

Por su simplicidad y buena correlación con mediciones más complejas de sensibilidad a la insulina, el método más utilizado es el cálculo del índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) (20):

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de ayuno (mg/dL)} \times \text{insulinemia basal (uU/mL)} / 405$$

El punto de corte para definir resistencia insulínica de acuerdo a éste índice fue primero definido por Bonora et al (21) como el límite inferior del mayor quintil de HOMA-IR en 225 adultos con tolerancia normal a la glucosa e IMC < de 25 kg/m², pertenecientes al estudio Bruneck. Este valor correspondió a 2,77. En Chile, un estudio en 120 adultos aparentemente sanos entre 19 y 40 años, observó que el promedio más una desviación estándar correspondía a un índice HOMA de 2,5, proponiéndose así este valor como punto de corte para definir RI en la práctica clínica y para estudios poblacionales (22).

Otros investigadores han planteado que la sola medición de insulinemia basal puede ser un buen indicador de resistencia a la insulina, en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, por su buena correlación con la sensibilidad a la insulina evaluada con el método de *Clamp*. En relación al punto de corte para definir RI, Laakso et al (23) observan que con un valor mayor de 13 uU/mL un 74% de los sujetos son resistentes a la insulina, y McAulley et al (24) consideran que un valor de 12,2 uU/mL presenta una buena relación entre sensibilidad y especificidad, aunque otros estudios han planteado puntos de corte más elevados de alrededor de 16 uU/mL (25, 26) pero en base a un criterio de riesgo metabólico o cardiovascular asociado. El punto de corte de 12 uU/ml es el más utilizado en la práctica clínica, además de concordar con un índice HOMA de 2,5 cuando se considera el punto medio

del rango normal de glicemia de ayuno (85 mg/dL). En general se ha demostrado que los indicadores de RI basados en mediciones de ayuno representan la resistencia a la insulina hepática, y que no muestran una buena correlación con la RI periférica (muscular y/o de adipocitos), ni son buenos indicadores de RI en sujetos con glicemia alterada de ayuno o diabetes (23).

Resistencia a la insulina evaluada por curva de insulinemia y test de tolerancia oral a glucosa

La prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa que se utiliza en la práctica clínica para diagnosticar estados de intolerancia a glucosa o diabetes, al agregar mediciones de insulinemia en cada momento de medición de la glicemia, permite pesquisar la existencia de RI cuando se observan valores de insulinemia mayores de 100 y 60 uU/mL, a la hora y 2 horas de la carga de glucosa, respectivamente, con la condición de que la glicemia sea menor de 140 mg/dL a las 2 horas de la prueba (ausencia de intolerancia a glucosa) (25, 26). Si bien estos puntos de corte para insulinemia son usados en la práctica clínica como elementos de sospecha de RI, no han sido validados como estándares universales para efectuar un diagnóstico preciso.

Un método de investigación que puede ser usado en clínica es el índice de Matsuda que requiere 5 mediciones de glicemia e insulinemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, definiendo RI corporal total con un valor menor de 2,5 según el resultado de la siguiente fórmula (27):

$$\begin{aligned} \text{Índice de Matsuda (ISI)} = \\ 10.000 / \sqrt{(\text{glicemia ayuno} \times \text{insulina basal}) \times} \\ (\text{glicemia media 30-120} \times \text{insulinemia media 30-120}) \end{aligned}$$

Otros métodos

El test de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestreo frecuente modificado (FSIVGTT), basado en el modelo mínimo de Bergman et al (28), es una prueba usada con fines de investigación para evaluar tanto la secreción de insulina como la sensibilidad a ésta. Es una prueba laboriosa que considera la extracción de muestras de sangre venosa en 30 ocasiones durante un periodo de 3 horas, además de la infusión endovenosa de glucosa y de insulina en dosis estandarizadas. Los datos se analizan mediante un programa computacional para calcular respuesta insulínica de primera fase, sensibilidad a la insulina, eficacia de la glucosa, e índice de disposición de glucosa (19).

También se ha utilizado la excreción urinaria de péptido C (molécula co-secretada con insulina) relativa a la ingesta alimentaria, como un indicador más fisiológico de la RI (29).

La determinación de la RI, cualquiera sea la forma de hacerlo (métodos de referencia o estimaciones), se realiza fundamentalmente con fines de investigación. La determinación de la RI con fines diagnósticos es de dudosa confiabilidad dada la alta variabilidad existente entre los métodos de determinación de la insulina (30), lo cual impide definir

puntos de corte y en consecuencia clasificar de manera universal a los individuos según su grado de RI (31).

FACTORES PATOGENÉTICOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Resistencia insulínica mediada por inflamación

La inflamación es uno de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se puede condicionar la RI. La obesidad ha sido asociada a un estado inflamatorio crónico leve a moderado, el que se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los factores inflamatorios y los leucocitos circulantes (32). A nivel tisular y particularmente en el tejido adiposo, se caracteriza por infiltración de células inmunes. A nivel molecular, diversos tipos celulares (adipocitos, células endoteliales, leucocitos, células hepáticas, célula β pancreática, neuronas, entre otras) manifiestan una mayor unión de factores de transcripción pro-inflamatorios (por ejemplo el factor nuclear kappa Beta o NF κ B) a elementos de respuesta nuclear (33).

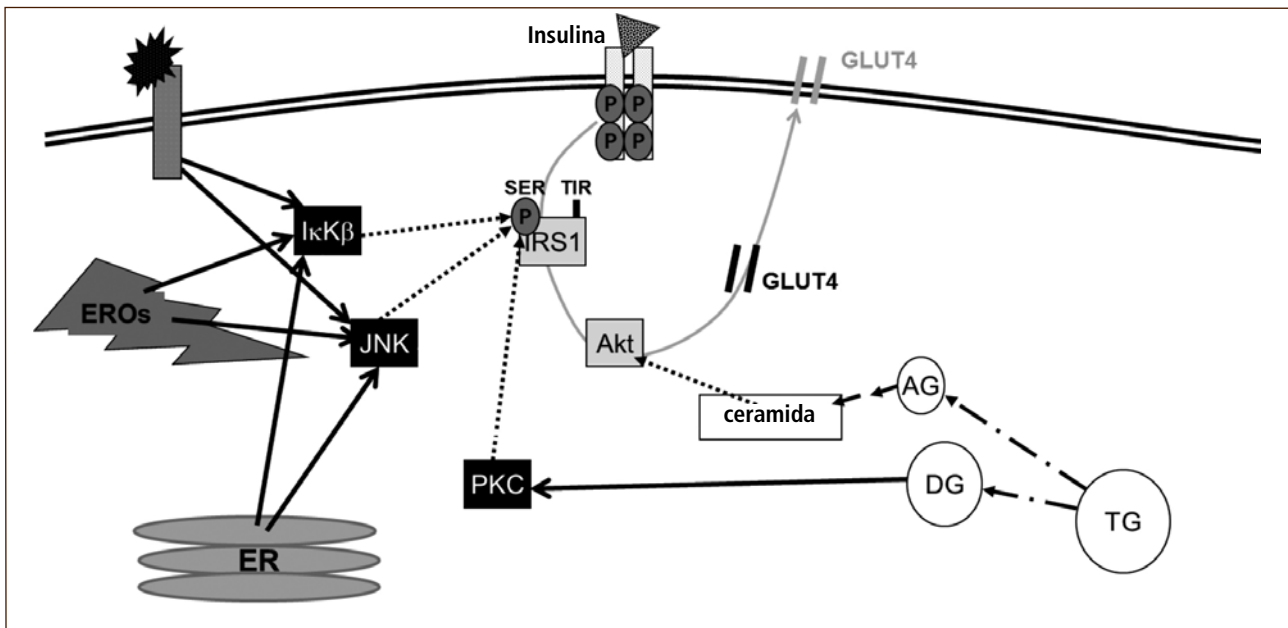
En condiciones pro-inflamatorias, los mediadores inflamatorios se unen a los receptores de las membranas celulares, lo cual desencadena la migración del factor de transcripción NF κ B desde el citosol al núcleo para la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios. En estado basal, este factor de transcripción está inactivo en el citosol, unido a su inhibidor

I κ B, lo que le impide migrar al núcleo. En respuesta a una señal externa pro-inflamatoria (ej. TNF α), la proteína IKK induce la degradación de I κ B, dejando a NF κ B libre para migrar al núcleo, transmitiendo así la señal inflamatoria. Sin embargo, la proteína IKK también fosforila al sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1). En condiciones fisiológicas, IRS1 se activa cuando está fosforilado en residuos de tirosina; sin embargo, la fosforilación de IKK ocurre en su residuo serina. Como consecuencia, hay una inhibición de la transducción de la señal insulínica, determinando una menor translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) desde el citosol a la membrana celular, disminuyendo así la captación de la glucosa sanguínea (Figura 1). Como respuesta compensatoria, ocurre una hipersecreción de insulina, lo cual explica la típica hiperinsulinemia de los individuos con RI (33, 34). De esta manera, una célula expuesta a un entorno inflamatorio es una célula resistente a insulina.

Resistencia insulínica mediada por lípidos

La RI está comúnmente asociada a desórdenes del metabolismo lipídico que incluye la acumulación tisular ectópica de lípidos, entre ellos en el músculo esquelético (35, 36). Esta relación no es sólo asociativa, sino que existe evidencia concluyente, tanto en animales como en humanos, que los lípidos pueden inducir RI. En efecto, mediante una infusión endovenosa de una emulsión lipídica o una dieta hipercalórica e hipergrasa se induce RI en el lapso de algunas horas (infusión) a días (dieta) (37).

FIGURA 1. EVENTOS CELULARES QUE INTERFIEREN EN LA SEÑALIZACIÓN INSULÍNICA



La insulina (triángulo) se une a su receptor de membrana, gatillando la fosforilación del mismo receptor y proteínas post-receptor (ej. sustrato del receptor de insulina 1 [IRS1], Akt, etc.). Esto determina la migración del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana, lo que facilita la captación de glucosa. En un proceso inflamatorio, los mediadores inflamatorios se unen a su receptor de membrana activando (línea negra continua) a proteínas quinasas (ej. IKK y JNK). Estas proteínas inhiben a IRS1 (líneas punteadas) reduciendo la señalización insulínica. Asimismo, las especies reactivas del oxígeno (EROs) y el estrés del retículo endoplásmico (ER) estimulan a IKK y JNK. Lípidos específicos también interfieren en la señalización insulínica al activar la proteína quinasa C (por diglicéridos), la cual inhibe a IRS1, o reducir la actividad de Akt (por ceramidas).

Existen dos aspectos que requieren ser discutidos para una mejor comprensión de la relación entre los lípidos y la RI. Por una parte, identificar cómo los lípidos se acumulan en tejidos ectópicos. Por otra parte, cómo y cuáles son las especies lipídicas que inducen RI. Sobre el primer punto, es claro que debe existir un desequilibrio entre la captación y oxidación de ácidos grasos que permita su acumulación en células de tejidos específicos. En general, la evidencia sugiere que la captación parece no estar elevada en sujetos con RI (38). Por otra parte, individuos con RI tienden a caracterizarse por una menor densidad mitocondrial y síntesis de ATP en músculo esquelético (39). Basado en esta evidencia, algunos autores han propuesto la existencia de una disfunción mitocondrial en músculo esquelético de individuos con RI, lo cual determinaría una menor capacidad oxidativa de ácidos grasos y, en consecuencia, su acumulación intracelular (38, 40).

Sin embargo, esta hipótesis ha sido ampliamente cuestionada, dado que una menor densidad mitocondrial no necesariamente determinará una menor oxidación de lípidos. En efecto, estudios en animales y humanos así lo indican (39). Por otra parte, la síntesis de ATP está fundamentalmente regulada por su demanda, por lo que una menor síntesis de ATP puede también ser interpretado como un estado de menor demanda energética muscular (39, 41). En definitiva, los determinantes de la acumulación ectópica de lípidos, particularmente, a nivel del músculo esquelético corresponden a un área de intenso estudio.

El segundo aspecto está referido a cómo los lípidos interfieren en la señal insulínica. Esto conduce a la pregunta de cuál u cuales especies lipídicas ejercen dicho efecto. Dado que los triglicéridos acumulados en músculo esquelético poseen una actividad biológica neutra, es decir, no interfieren en la actividad de proteínas, otras especies lipídicas debieran dar cuenta del efecto deletéreo sobre la señal insulínica. En este sentido, los diglicéridos o ceramidas han mostrado estar aumentados en músculo esquelético de sujetos con RI (42, 43).

Respecto a cómo los lípidos ejercen su acción inhibitoria sobre la señal insulínica, la evidencia disponible es más concluyente. Se ha demostrado que los diglicéridos son capaces de influenciar la actividad de proteínas específicas, entre ellas, la proteína quinasa C θ (41). Esta proteína posee actividad serín-quinasa, es decir, fosforila a proteínas blanco en sus residuos de serina. Uno de los sustratos para la acción de proteína quinasa C θ es IRS1, lo cual determina una atenuación de la actividad de la señal insulínica, de manera análoga a lo que ocurre en una condición proinflamatoria (Figura 1).

La RI mediada por lípidos también posee un nexo con la inflamación. En efecto, los ácidos grasos libres circulantes constituyen un estímulo pro-inflamatorio, dada su capacidad de unirse a receptores de membrana como TLRs (*Toll-like receptors*) (44). Estos receptores median la respuesta inmune innata. La activación de TLRs activa al NF κ B, con la consiguiente liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Estos receptores no son exclusivos de células inmunes, también se expresan en adipocitos, representando un nexo entre el exceso de nutrientes, en

este caso lípidos, la inflamación y la inducción de la RI (45).

Tejido adiposo: órgano central en la inflamación y resistencia insulínica

El principal tipo celular que compone el tejido adiposo (TA) es el adipocito, célula capaz de almacenar triglicéridos (TG) en su citoplasma sin ver afectada su fisiología. El tamaño de la gota lipídica del citoplasma está regulado por múltiples mecanismos, que en general incluyen la lipogénesis (formación de TG) y lipólisis (degradación de TG con salida de ácidos grasos libres a la circulación) (46). En condiciones de balance energético positivo crónico, esta célula puede expandir su volumen hasta 1000 veces. El adipocito hipertrófico tiene una mayor tasa lipolítica, lo cual condiciona una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados a la circulación, por lo tanto, mayor riesgo de acumulación ectópica de lípidos. Por otra parte, los adipocitos de gran tamaño poseen una mayor síntesis y liberación de productos de secreción del tejido adiposo (adipoquinas) que pueden deteriorar el metabolismo lipídico y glucídico, tener efectos pro-inflamatorios o pro-trombóticos, además de inhibir la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos (47). Existen múltiples adipoquinas de efectos deletéreos cuya secreción está aumentada en los adipocitos hipertróficos, entre las que destacan la leptina, resistina, angiotensina, citoquinas pro-inflamatorias y quemoquinas (48). Paralelamente, estos adipocitos de gran tamaño secretan menor cantidad de adiponectina, una de las pocas adipoquinas con efectos antagónicos a los recién descritos. Producto de este ambiente auto/paracrino pro-inflamatorio, el TA es infiltrado por macrófagos, que a su vez secretan moléculas pro-inflamatorias, alterando aún más el perfil secretor del TA, lo que perpetúa el fenómeno (49, 50). Lo descrito anteriormente sustenta la observación que el tamaño del adipocito del tejido adiposo abdominal subcutáneo se relaciona de manera directa con la RI, siendo también un factor de riesgo de diabetes tipo 2 (51, 52).

En contraposición con lo que se pensaba algunas décadas atrás, el número de adipocitos no es estático. En efecto, existen células precursoras en el estroma del tejido adiposo que bajo los estímulos adecuados pueden diferenciarse a células adiposas maduras (53). La hiperplasia, es decir, proliferación de precursores y posterior diferenciación a adipocitos, sería beneficiosa en condiciones de obesidad, pues disminuiría la necesidad de hipertrofiar las células adiposas y de esta forma prevenir el depósito ectópico de grasa (54).

Todo lo anterior permite plantear que las características de la expansión de la masa adiposa influirán de forma importante en el desarrollo de alteraciones metabólicas propias de la obesidad, entre ellas la RI. Aunque la evidencia es aún muy limitada, un estudio reciente indica que esto sería efectivo. En dicho estudio se señala que los obesos sin RI (medidos por *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico) presentan un menor depósito adiposo visceral, una mayor cantidad de adipocitos pequeños, mayores niveles séricos de adiponectina, menor infiltración de macrófagos y células adiposas de mayor sensibilidad a insulina que las precedentes de sujetos obesos con RI (55).

De esta forma, un TA que se expande sin alterar sus características biológicas, podría condicionar una obesidad inocua desde el punto de vista metabólico y cardiovascular. Es así que una alternativa para prevenir las complicaciones asociadas a la obesidad sería favorecer la expansión de la masa adiposa (56). Existen diversos modelos en ratones que demuestran esta hipótesis (57, 58). En tanto, en humanos este mecanismo protector podría estar operando en respuesta al tratamiento con agentes farmacológicos como las tiazolidinedionas (agonistas de PPAR γ 2). En efecto, estos pacientes usualmente manifiestan un aumento de la masa adiposa concomitante con una reducción de la RI.

Manejo nutricional del síndrome metabólico con énfasis en resistencia insulínica

El papel de la dieta en la determinación del SM ha sido ampliamente estudiado. Sin embargo, dada la complejidad de la dieta, particularmente en humanos, la identificación de un patrón dietario específico, y más aún, de componentes nutricionales que modifiquen el riesgo de padecer de SM ha sido una tarea difícil. Por ejemplo, el estudio de los lípidos dietarios puede contemplar aspectos relacionados con la cantidad de grasa ingerida, como también el contenido de tipos de ácidos grasos en relación con el grado de insaturación, longitud de cadena, isomería geométrica, posición de los dobles enlaces, etc. Por otra parte, aislar una variable dietética en particular con el fin de identificar su influencia en el SM requiere de períodos de exposición prolongados, los cuales son a menudo difíciles de controlar en humanos. En esta sección haremos una síntesis de los principales componentes nutricionales y su relación con el SM, en especial con la RI.

El exceso de masa corporal es uno de los principales determinantes del grado de RI del individuo (35). De esta forma, la restricción energética asociada a pérdida de masa corporal es la principal intervención nutricional indicada en el tratamiento del SM (59). La pérdida de masa corporal y en especial de grasa corporal corrige múltiples anomalías metabólicas, entre ellas, disminuye la RI, dislipidemia, hipertensión arterial, inflamación, etc. En general, la intervención orientada a limitar la ingesta excesiva de grasa, aumentar el consumo de frutas y verduras, y realizar más ejercicio físico es recomendable. En este sentido, Lindström et al. (60) observó una reducción en la proporción de sujetos que progresaron de intolerancia a la glucosa a franca diabetes tipo 2 después de aplicar estas guías.

Un aspecto estudiado ha sido el impacto de la composición nutricional de la dieta hipocalórica, en términos de la proporción de grasa y carbohidratos, sobre el control metabólico del individuo con SM. Kirk et al. (61) suministró dos tipos de dietas hipocalóricas (~1100 kcal/día por 11 semanas) en individuos con obesidad. Una de ellas con alto contenido de carbohidratos y bajo de grasa (65% y 20%, respectivamente), mientras que la otra tuvo un bajo contenido de carbohidratos y alto de grasa (10% y 75%, respectivamente). En ambos casos se observó una pérdida similar de masa y grasa corporal, como también una disminución similar del grado de RI. En la misma línea, un estudio multicéntrico Europeo observó después de 10 semanas de consumir una dieta hipocalórica baja

(25% de la energía) y alta (40% de la energía) en grasa, una reducción comparable de la masa corporal, glicemia e insulinemia (62).

Ante condiciones isoenergéticas, es decir, de balance energético nulo, se ha evaluado el efecto del reemplazo de carbohidratos por grasa dietaria. En los estudios realizados, los cuales incluyen variaciones de la proporción de grasa dietaria entre 15% a 83% de la energía total y en los cuales la medición de RI ha sido en su mayoría realizada mediante métodos de referencia, se observó que la variación de la razón grasa a carbohidratos posee una modesta o nula influencia sobre el grado de RI (63).

La composición de ácidos grasos dietarios es otro componente que reviste interés nutricional. En animales, los ácidos grasos saturados, como aquellos derivados de oleaginosas, con alto contenido de ácido linoleico (ej. maravilla, girasol, etc.) han mostrado inducir RI. Por el contrario, ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, particularmente aquellos encontrados en aceite de pescado, reducen la RI (64).

En tanto, en humanos los resultados son menos concluyentes en función del tipo de ácido graso dietario (64). Por una parte, es difícil garantizar la adherencia al régimen dietario en condiciones de vida libre. Por otra parte, las dosis usadas en humanos son varias veces inferiores a las utilizadas en animales. Aun así, un estudio que tuvo un adecuado diseño experimental en términos de duración de la suplementación, número de individuos estudiados, método de medición de la RI, entre otros, comparó la suplementación con aceite de oliva contra grasa saturada durante 3 meses (65). Se observó un leve aunque significativo aumento del grado de RI con la dieta suplementada en grasa saturada. Además, cuando se dividieron los individuos en función de la mediana de la ingesta de grasa, se observó que este efecto diferencial en el tipo de ácido graso era particularmente notorio en individuos con menor ingesta de grasa (<37% de la energía total). De esta forma, la recomendación nutricional tendiente a favorecer la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados por sobre los saturados resulta aconsejable, en este caso, en términos de su impacto sobre la RI.

Los carbohidratos son un componente dietario mayoritario, los cuales tienen el mayor impacto en la glicemia. Por más de 30 años es sabido que los carbohidratos no afectan la glicemia de manera similar, lo cual dio origen al concepto de índice glicémico. Dado lo anterior, se ha planteado que el tipo de carbohidrato puede ejercer un efecto diferencial en el control metabólico del individuo (66).

Sin embargo, aislar el efecto nutricional de esta variable no es simple, dado que dietas de bajo vs. alta respuesta glicémica tienden a variar en contenido de fibra, antioxidantes, entre otros, lo cual impide ser concluyentes respecto al impacto específico del índice glicémico. Un meta-análisis de 18 estudios controlados mostró que dietas de bajo índice glicémico (incluía alto contenido de fibra y carbohidratos no disponibles) se asociaron con una reducción general del grado de RI de 20% (67). De manera específica, cuando se evaluó el efecto del índice glicémico en condiciones de balance energético nulo y ante dietas de contenido similar de carbohidratos, grasa y fibra, también se observó una reduc-

ción de la RI (68). Por lo tanto, parece aconsejable restringir el consumo de alimentos de alto índice glicémico, en especial en individuos con SM.

Un carbohidrato que ha despertado el interés dado su creciente disponibilidad dietaria y particular metabolismo hepático es la fructosa. Este carbohidrato posee un bajo índice glicémico, aunque no atribuido a una menor tasa de absorción intestinal, sino más bien a que la mayor parte de su metabolismo ocurre en el hígado y sólo una pequeña fracción se transforma en glucosa disponible para ser liberada a la circulación (69). La creciente disponibilidad de jarabe de maíz rico en fructosa ha estimulado el estudio del impacto de este carbohidrato en el SM. Los estudios que han comparado la ingesta de altas dosis de fructosa (>100 g/dl) con glucosa han observado un aumento de la RI junto con mayor acumulación de grasa visceral y alteraciones del perfil lipídico (70). No obstante, es importante destacar que en EEUU más del 95% de la población adulta tiene una ingesta de fructosa menor a 100 g/dl, por lo que los resultados obtenidos frente a dosis altas de fructosa pueden no ser aplicables en la mayoría de la población (71). Cuando se ha evaluado el efecto de dosis pequeñas de fructosa (10 g por comida, < 30 g/d) sobre parámetros metabólicos (ej. hemoglobina glicosilada, glicemia e insulinemia de ayuno) se observa una mejoría en el control metabólico del individuo (72). En este sentido, Hawkins et al. (73) encontró que la fructosa posee un efecto catalítico de la utilización hepática de glucosa, lo cual determina una menor producción de glucosa. Aunque no existe una recomendación especial que promueva la ingesta de fructosa, al menos el consumo de frutas, las cuales contienen fructosa, no está contraindicado en individuos con SM.

Otro componente importante de la dieta es la fibra y los carbohidratos no digeridos en el intestino delgado. Estas sustancias dietarias pasan al intestino grueso donde son fermentados por la flora residente. Producto de este proceso se liberan ácidos grasos de cadena corta, los cuales son un sustrato energético para la mucosa intestinal. Por otra parte, estos ácidos grasos pueden alcanzar otros órganos e impactar la sensibilidad insulínica a nivel sistémico (74). Esta información es sustentada por diversos estudios epidemiológicos que describen una relación inversa entre la ingesta de fibra y la prevalencia de SM y RI (75).

Un último aspecto a tratar en esta sección es la influencia de los antioxidantes sobre el control de la homeostasis glicémica y sensibilidad insulínica. El estrés oxidativo juega un papel importante en el control de la sensibilidad insulínica. Por una parte, las especies reactivas del oxígeno pueden inducir RI (Figura 1) (76). Por otra parte, se requiere un nivel mínimo (fisiológico) de estrés oxidativo para promover una adecuada transducción de la señal insulínica (77). Dado que la obesidad y el SM se caracterizan por un estado inflamatorio y mayor estrés oxidativo, mantener un adecuado suministro de sustancias antioxidantes parece ser una estrategia razonable. Además, el consumo de dietas pobres en frutas y verduras frescas, fortalece la idea de estudiar el impacto de una mejor capacidad antioxidante sobre el grado de RI.

En este sentido, Stull et al. (78), evaluaron mediante un ensayo clínico placebo-controlado, doble-ciego y aleatorio, el efecto de la suplementa-

ción por 6 semanas con un concentrado de arándanos en sujetos obesos con RI (medida mediante *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico). Posterior a este período, la bebida rica en antioxidantes se acompañó de una reducción de la RI en comparación con la bebida placebo, sustentando el efecto favorable de antioxidantes naturales.

Un aspecto a considerar es el papel fisiológico que desempeña el estrés oxidativo en el control metabólico, por lo que el uso exagerado de antioxidantes pudiera tener consecuencias contrarias a la esperada. En efecto, el uso en humanos de megadosis de vitamina C (11 veces la recomendación) y E (27 veces la recomendación), provocó una disminución de la mejoría esperada en la RI después de 4 semanas de entrenamiento físico (79).

Un resumen de las recomendaciones nutricionales para el control del SM se presentan en la Tabla 2. Desde el punto de vista dietético, estas recomendaciones nutricionales pueden ser alcanzadas a través de una dieta balanceada, siendo la dieta mediterránea una alternativa. Esta se caracteriza por un adecuado aporte de frutas, vegetales, cereales, legumbres, pescados, frutos secos, vino tinto y aceite de oliva, y que en general puede englobar los distintos aspectos nutricionales descritos anteriormente, pudiendo ser altamente beneficiosa para el tratamiento del SM. En este sentido, una revisión de la literatura que incluyó 6 estudios prospectivos, mostró de manera global una reducción en el riesgo de cardiopatía coronaria (80).

TABLA 2. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA EL CONTROL SM

Nutriente	Recomendación Diaria
Carbohidrato total (%)	45 – 60
Azúcares (%)	< 10
Proteína (%)	15 – 25
Grasa total (%)	25 – 30
Grasa saturada (%)	< 8
Grasa monoinsaturada (%)	10 – 20
Grasa poliinsaturada (%)	5
Fibra total (g/d)	30 – 40
Fibra soluble (g/d)	15 – 20

Actualmente se reconoce que las intervenciones basadas en cambios en los estilos de vida son la primera opción para el manejo del SM, aquellas que han sido exitosas revisten un alto grado de complejidad, como las aplicadas en el Programa de Prevención de Diabetes (81) y en el Estudio de Prevención de Diabetes de Finlandia (82). Esto condiciona un alto costo y un desafío para lograr una adecuada adherencia de los pacientes durante meses o años. Por otra parte, experiencias con intervenciones en los estilos de vida de menor costo y menos intensivas, también han mostrado revertir el SM y reducir la incidencia de diabetes tipo 2 (83).

Manejo farmacológico del síndrome metabólico

Hasta el momento ningún fármaco ha mostrado la capacidad de reducir todos los factores de riesgo del SM, fundamentalmente porque la fisiopatología de esta condición es multifactorial (84). Alternativas farmacológicas que bloqueen el sistema renina-angiotensina, podrían potencialmente reducir la inflamación vascular, además de su efecto reductor de la presión arterial (85). Sin embargo, existe consenso en que el tratamiento farmacológico del SM debe restringirse al manejo de cada factor de riesgo de manera individual de acuerdo a las guías establecidas. Esto mientras no se disponga de estudios clínicos controlados que demuestren que un fármaco en particular posee la capacidad de actuar de modo multifactorial.

Una revisión sistemática y meta-análisis de 16 estudios (86), involucrando a 3907 pacientes con SM, mostró que la posibilidad de revertir el síndrome cuando se aplican estrategias para modificar los estilos de vida es 4 veces mayor que en los pacientes sin este tratamiento (odds ratio = 3,8; IC 95%: 2,5-5,9). En cambio, cuando se utilizan terapias farmacológicas (incluyendo hipolipemiantes, anti-diabéticos orales y fármacos anti-obesidad), la posibilidad de revertir el SM solo es un 60% mayor que en sujetos sin tratamiento (OR=1,6; IC 95%: 1,0-2,5). Al analizar las distintas combinaciones de tratamientos, los investigadores concluyeron que las mayores posibilidades de revertir el SM se observan con intervenciones de dieta más ejercicio, seguido por el uso de fármacos anti-obesidad (sibutramina o rimonabant) junto con consejos sobre estilos de vida y en tercer lugar dieta sola.

Manejo farmacológico de la resistencia a la insulina

Considerando que la resistencia insulínica, es una condición metabólica que condiciona un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2, es cada vez más frecuente observar en la práctica clínica el uso de fármacos insulinosensibilizadores en sujetos sin diabetes tipo 2. Entre estos fármacos, el más usado es la metformina, aunque muchos estudios clínicos también han probado la eficacia de las tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona) para tratar estados de resistencia a la insulina y de esta forma disminuir sus efectos deletéreos a largo plazo.

Las condiciones clínicas en que se ha estudiado con mejores resultados el manejo farmacológico de la resistencia a la insulina, especialmente con metformina, son la glicemia alterada de ayuno y/o intolerancia a la glucosa, el síndrome de ovarios poliquísticos e infertilidad asociada, la esteatosis hepática no alcohólica, y el síndrome metabólico y lipodistrofia asociado al tratamiento del VIH.

En estudios de prevención de diabetes se ha observado que las terapias farmacológicas que reducen la resistencia a la insulina disminuyen significativamente el riesgo de diabetes tipo 2, aunque cuando se comparan con terapia basada en cambios en estilos de vida, su efectividad no siempre es mayor. En el estudio DPP, el uso de metformina 850 mg/2 veces al día redujo el riesgo de diabetes en 31% en comparación con un 58% logrado con cambios en estilos de vida (81). En el estudio de prevención de diabetes de India (87), la reducción del riesgo de diabetes

después de 30 meses de seguimiento (28%), fue similar entre el grupo de estilo de vida y el grupo con metformina 1000 mg al día, en cambio en un estudio efectuado en China (88), la rama de tratamiento con metformina 750 mg al día logró una reducción significativamente mayor en el riesgo de diabetes que el grupo con cambios en estilo de vida (77% vs. 43%). Aún con esta evidencia, metformina no está indicada para la prevención de la diabetes en la mayoría de los países. Sin embargo consensos independientes de la American Diabetes Association (ADA) (89), y de la International Diabetes Federation (IDF) (90), han recomendado el uso de metformina, en conjunto con intervención sobre estilo de vida, en pacientes con glicemia alterada de ayuno o intolerancia a la glucosa, con edad menor de 60 años, antecedentes familiares de diabetes y presencia de obesidad u otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión, HDL bajo, aumento de triglicéridos). La recomendación más reciente de la ADA establece que la indicación de metformina para la prevención de diabetes tipo 2 puede ser considerada en sujetos de mayor riesgo, como aquellos con múltiples factores de riesgo, especialmente si estos muestran progresión de la hiperglicemia (ej. HbA1C $\geq 6\%$), a pesar de intervención en estilo de vida (91). Otros fármacos sensibilizadores a la insulina, como las tiazolidinedionas, no se han considerado en las recomendaciones principalmente por su alto costo, perfil adverso de seguridad y falta de persistencia de su efecto a largo plazo.

Otra de las situaciones clínicas asociadas a resistencia insulínica en que se ha estudiado extensamente la aplicación de terapia farmacológica es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) e infertilidad asociada. En estas pacientes la hiperinsulinemia se asocia a un aumento en el riesgo cardiovascular y de desarrollo de diabetes tipo 2 y los fármacos que mejoran la sensibilidad insulínica, tales como la metformina, se indican en la práctica clínica por su efectividad para tratar las manifestaciones clínicas del SOP, incluyendo la anovulación. Sin embargo, un reciente meta-análisis de 38 estudios que involucra a 3495 mujeres, concluye que metformina no mejora la tasa de nacidos vivos a pesar de aumentar la tasa de embarazos, ya se use sola o en combinación con clomifeno (92). Aún así, metformina ha demostrado ser de utilidad en mujeres con SOP para mejorar la composición corporal, disminuir factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones hormonales y metabólicas que se asocian a este síndrome (93, 94).

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), se considera en la actualidad como una manifestación más del síndrome metabólico, ya que los pacientes con EHNA presentan con alta frecuencia resistencia a la insulina, obesidad, alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial, aumentando el riesgo cardiovascular y contribuyendo a la progresión del daño hepático (95). Numerosos estudios han investigado el impacto de metformina en pacientes con EHNA, ya sea evaluando cambios en las enzimas hepáticas, en componentes del síndrome metabólico o en la histología (96). Estos estudios permiten concluir que aunque la terapia de elección para tratar la EHNA es la reducción de peso con cambios en estilo de vida, la metformina puede ser beneficiosa como terapia adjunta en pacientes con síndrome metabólico (97).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;916:i-viii, 1-149, backcover.
2. Encuesta Nacional de Salud (ENS) Chile 2009 – 2010. Ministerio de Salud.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
5. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
6. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
7. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898-904.
8. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007;44:232-63.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
11. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
13. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
14. Orci L. The insulin factory: a tour of the plant surroundings and a visit to the assembly line. The Minkowski lecture 1973 revisited. *Diabetologia* 1985;28:528-46.
15. Itoh N, Okamoto H. Translational control of proinsulin synthesis by glucose. *Nature* 1980;283:100-2.
16. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766-70.
17. Galgani JE, Ravussin E. Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant and insulin-sensitive non-diabetic humans. *Diabetologia* 2012;55:737-42.
18. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23.
19. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15-26.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
21. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
22. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chile* 2002;130:1227-31.
23. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-4.
24. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-65.
25. Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martinez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance using the minimal model in nondiabetic familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism* 1998;47:508-13.
26. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl* 1985;15:41-6.
27. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
28. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1979;236:E667-E677.
29. Galgani JE, de Jonge L, Rood JC, Smith SR, Young AA, Ravussin E. Urinary C-peptide excretion: a novel alternate measure of insulin sensitivity in physiological conditions. *Obesity* 2010;18:1852-7.
30. Manley SE, Stratton IM, Clark PM, Luzio SD. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clin Chem* 2007;53:922-32.
31. Staten MA, Stern MP, Miller WG, Steffes MW, Campbell SE. Insulin Standardization Workgroup. Insulin assay standardization: leading to measures of insulin sensitivity and secretion for practical clinical care. *Diabetes Care*. 2010;33:205-6.
32. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004;110:1564-71.
33. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
34. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992-3002.
35. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
36. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010;375:2267-77.
37. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2001;50:2579-84.
38. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2

diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.

- 39.** Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1009-17.
- 40.** Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-71.
- 41.** Holloszy JO. Skeletal muscle "mitochondrial deficiency" does not mediate insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2009;89:463S-6S.
- 42.** Moro C, Galgani JE, Luu L, et al. Influence of gender, obesity, and muscle lipase activity on intramyocellular lipids in sedentary individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3440-7.
- 43.** Galgani JE, Vasquez K, Watkins G, Dupuy A, Bertrand-Michel J, Levade T, Moro C. Enhanced skeletal muscle lipid oxidative efficiency in insulin-resistant vs insulin-sensitive nondiabetic, nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E646-53.
- 44.** Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-25.
- 45.** Konner AC, Bruning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:16-23.
- 46.** Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G1-4.
- 47.** Smith J, Al-Amri M, Dorairaj P, Sniderman A. The adipocyte life cycle hypothesis. *Clin Sci* 2006;110:1-9.
- 48.** Reyes M. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Med Clin Condes* 2012;23: 136-44.
- 49.** Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115-24.
- 50.** Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443-77.
- 51.** Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000;43:1498-506.
- 52.** Danforth E, Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26:13.
- 53.** Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12:722-34.
- 54.** Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes* 2004;28 (Suppl 4):S12-21.
- 55.** Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E506-15.
- 56.** Tan CY, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochem Soc Trans* 2008;36:935-40.
- 57.** Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 2007;3:e64.
- 58.** Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007;117:2621-37.
- 59.** Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002;51:144-51.
- 60.** Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
- 61.** Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552-60.
- 62.** Petersen M, Taylor MA, Saris WH, et al. Randomized, multi-center trial of two hypo-energetic diets in obese subjects: high- versus low-fat content. *Int J Obes* 2006;30:552-60.
- 63.** Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance, and obesity: zoning in on data for Atkins dieters living in South Beach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4197-205.
- 64.** Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Díaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr* 2008;100:471-9.
- 65.** Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312-9.
- 66.** Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-23.
- 67.** Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:258S-68S.
- 68.** Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:10-8.
- 69.** Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90:23-46.
- 70.** Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-34.
- 71.** Livesey G. Fructose ingestion: dose-dependent responses in health research. *J Nutr* 2009;139:1246S-52S.
- 72.** Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ, et al. 'Catalytic' doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr* 2012;108:418-23.
- 73.** Hawkins M, Gabriely I, Wozniak R, Vilcu C, Shamooh H, Rossetti L. Fructose improves the ability of hyperglycemia per se to regulate glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:606-14.
- 74.** Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005;82:559-67.
- 75.** Mann J. Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2007;61 Suppl 1:S100-11.
- 76.** Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006;440:944-8.
- 77.** Loh K, Deng H, Fukushima A, et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab* 2009;10:260-72.
- 78.** Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, Champagne CM, Cefalu WT. Bioactives

in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. *J Nutr* 2010;140:1764-8.

79. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:8665-70.

80. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysoshoou C, Zampelas A, Trichopoulou A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit* 2004;10:RA193-8.

81. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.

82. Ilanne-Parikka P, Laaksonen DE, Eriksson JG, et al. Leisure-time physical activity and the metabolic syndrome in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2010;33:1610-7.

83. Bo S, Ciccone G, Baldi C, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2007;22:1695-703.

84. de Zeeuw D, Bakker SJ. Does the metabolic syndrome add to the diagnosis and treatment of cardiovascular disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5 Suppl 1:S10-4.

85. Sironi L, Nobili E, Gianella A, Gelosa P, Tremoli E. Anti-inflammatory properties of drugs acting on the renin-angiotensin system. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:609-22.

86. Dunkley AJ, Charles K, Gray LJ, Camosso-Stefinovic J, Davies MJ, Khunti K. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:616-25.

87. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.

88. Wenying Y, Lixiang L, Jinwu Q, Guangwei L, Zhiging Y, Xiaoren P. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-4.

89. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.

90. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24:451-63.

91. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34:S11-S61.

92. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003053.

93. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003053.

94. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007;22:1200-9.

95. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.

96. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The Role of Metformin in the Management of NAFLD. *Exp Diabetes Res* 2012;716404. doi: 10.1155/2012/716404. Epub 2011 Dec 12.

97. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes* 2010;34:1255-64.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

Dexcom G4™

MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA

Mejor control de las hipoglicemias

Monitor continuo de glucosa

Características únicas:

- ✓ Uso en niños desde 2 años y adultos
- ✓ Sensor indoloro para 7 días de uso
- ✓ 288 mediciones precisas / día
- ✓ 2 alarmas Hipo y 1 Hiperglicemia
- ✓ Alcance de 6 metros transmisor-receptor
- ✓ Software para paciente y médico

Aprobado para
niños mayores
de 2 años



80 72

72 75 88 90 93 100 102 93 90 80



ALATHEIA - Diabetes

Marchant Pereira 1030, Providencia, Santiago / Teléfono (02) 2343-5122 Fax: (02) 2341-8604 / Email: diabetesinfo@alatheia-medical.com

HIPOGLICEMIA ENDÓGENA. ESTUDIO Y MANEJO

ENDOGENOUS HYPOGLYCEMIA. STUDY AND MANAGEMENT

DR. PEDRO PINEDA B. (1)

1. Profesor Asistente Universidad de Chile. Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Email: ppineda@hcuch.cl

RESUMEN

La hipoglicemia endógena (no asociada a Diabetes Mellitus) es una enfermedad en general poco frecuente, pero que presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos muy relevantes. Las manifestaciones clínicas son variables y el nivel de glicemia diagnóstico es controversial. En el diagnóstico diferencial deben considerarse el uso de fármacos, patologías médicas graves que alteren severamente el metabolismo de la glucosa y la presencia de una secreción endógena anormal de insulina (hipoglicemia hiperinsulinémica), cuya etiología principal es el insulinoma. Se describen los métodos diagnósticos utilizados, con especial énfasis en el test de ayuno prolongado y las alternativas terapéuticas principales de las diferentes etiologías señaladas.

Palabras clave: Hipoglicemia, insulinoma, niveles anormales de fármaco.

SUMMARY

Endogenous hypoglycemia (not associated with Diabetes Mellitus) is a rare disease, but presents relevant diagnostic and therapeutic challenges. Clinical manifestations are variable and diagnostic blood glucose level is controversial. Differential diagnosis should consider drug-related hypoglycemia, serious medical diseases that can alter glucose metabolism and presence of abnormal endogenous insulin secretion (hyperinsulinemic hypoglycemia), whose main etiology is insulinoma. Principal diagnostic methods

used, with special emphasis on prolonged fasting test, and major therapeutic alternatives to different etiologies are discussed

Key words: Hypoglycemia, insulinoma, drug induced abnormality.

INTRODUCCIÓN

Los niveles plasmáticos de glucosa están sometidos a un riguroso equilibrio entre las necesidades de los diversos tejidos y las fuentes endógenas y exógenas de este nutriente. La glicemia es finalmente regulada por diversos mecanismos de control, presentando oscilaciones mínimas en condiciones de normalidad.

Los mecanismos de regulación principales son:

1) Hormonales

- a. Insulina
- b. Glucagón
- c. Catecolaminas
- d. Cortisol
- e. Hormona de crecimiento

2) Activación de sistema simpático y parasimpático a nivel central y periférico

Estos mecanismos de regulación gatillan respuestas con rangos de glicemias diferentes, lo que dificulta la definición precisa de un nivel de glicemia asociado a morbilidad, y por tanto, el criterio diagnóstico de laboratorio para definir la hipoglicemia.

Así, la secreción de insulina por la célula beta pancreática se inhibe con niveles de glicemia inferiores a 79 mg/dL, lo que provoca la estimulación de la célula alfa y un aumento de la secreción de glucagón (1). Esto provoca un rápido aumento de la glicogenólisis y gluconeogénesis hepática. Si la glicemia desciende a niveles menores de 68 mg/dL, se desencadena la secreción de adrenalina y noradrenalina a nivel medular adrenal y de terminaciones nerviosas, suprimiendo aún más la secreción de insulina y estimulando la de glucagón. Además, el aumento de catecolaminas disminuye la utilización periférica de glucosa y aumenta la lipólisis. El aumento de secreción de cortisol y hormona de crecimiento se observa con glicemias menores de 66 mg/dL, produciendo una activación de la gluconeogénesis, de la lipólisis y cetogénesis, mecanismos de compensación más importantes en hipoglicemia crónica (2).

Desde el punto de vista clínico, los síntomas autonómicos de hipoglicemia aparecen habitualmente con niveles inferiores a 58 mg/dL y los de neurogluopenia con valores de 49-51 mg/dl (3). Las manifestaciones clínicas más frecuentes se describen en la Tabla 1.

TABLA 1. SÍNTOMAS DE HIPOGLICEMIA	
1) Autonómicos	2) Neurogluopénicos
A. Adrenérgicos a. Ansiedad b. Palpitaciones c. Irritabilidad d. Temblor B. Colinérgicos a. Sudoración b. Hambre	a. Cambios conductuales b. Cambios visuales c. Confusión d. Debilidad muscular e. Somnolencia f. Convulsiones g. Coma

La existencia de múltiples factores regulatorios, en ocasiones redundantes, permiten explicar la baja frecuencia de hipoglicemia en pacientes sanos.

La hipoglicemia puede presentarse como una entidad nosológica aislada, o más frecuentemente relacionada al manejo de la Diabetes Mellitus, teniendo en ambos casos un enfoque diagnóstico y terapéutico radicalmente diferente. En esta presentación se describirá el estudio y manejo de las hipoglicemias no relacionadas con la terapia de la Diabetes Mellitus, denominadas específicamente hipoglicemias endógenas.

TRÍADA DE WHIPPLE

Dada la baja frecuencia poblacional de la hipoglicemia endógena (4), y la escasa especificidad de la sintomatología asociada, es necesario identificar con la mayor precisión posible a los pacientes afectados, con el fin de evitar estudios funcionales complejos y costosos en pacientes sin patología.

Desde la década de 1930 (5), se ha considerado como un elemento de alta sospecha diagnóstica la asociación de: síntomas de hipoglicemia, glicemia venosa disminuida y desaparición de síntomas tras la normalización de la glicemia (tríada de Whipple), asociación clínica que amerita un estudio funcional exhaustivo.

El valor de glicemia específico para definir hipoglicemia es difícil de establecer, ya que algunos sujetos pueden tener niveles de glicemia bajos en condiciones normales (mujeres jóvenes y niños). Sin embargo, un valor < 55 mg% en condiciones basales amerita estudio.

Es importante en estos casos enfatizar la necesidad de medir la glicemia venosa, ya que las mediciones de glicemia capilar con equipos portátiles tienen una variabilidad extremadamente alta en rangos de hipoglicemia (6) y por tanto no debieran usarse con fines diagnósticos en pacientes no diabéticos.

Por otra parte, la presencia de glicemias > 70 mg % con o sin síntomas asociados, descarta la presencia de una hipoglicemia en pacientes no diabéticos.

CLASIFICACIÓN DE HIPOGLICEMIA ENDÓGENA

Clásicamente se intentó diferenciar los tipos de hipoglicemia endógena dependiendo del momento de su presentación. Es así que se distinguía la hipoglicemia de ayuno de la postprandial; sin embargo, esta clasificación no permite una aproximación adecuada a las diversas etiologías del cuadro, ya que una misma causa puede estar asociada a niveles bajos de glicemia que se presenten tanto durante el ayuno como también durante el período posterior a las comidas.

En los últimos años, se ha generalizado la clasificación que separa las etiologías de la hipoglicemia, según se presenten en pacientes aparentemente sanos, de las que se manifiestan en pacientes con morbilidad asociada significativa. Esta clasificación, si bien es arbitraria en la separación de los dos grupos, permite una orientación más adecuada de las etiologías más frecuentes en cada uno (7).

Hipoglicemia en el paciente "enfermo"

Existe un gran número de patologías sistémicas que pueden provocar hipoglicemia (Tabla 2).

En la mayoría de los casos, la hipoglicemia es un marcador de la severidad de la enfermedad de base y se asocia a otras manifestaciones clínicas del cuadro causal.

TABLA 2. CAUSAS DE HIPOGLICEMIA EN EL PACIENTE "ENFERMO"

a) Consumo de alcohol	e) Sepsis grave
b) Insuficiencia hepática	f) Inanición prolongada
c) Insuficiencia renal	g) Insuficiencia suprarrenal
d) Insuficiencia cardíaca	h) Tumor productor de IGF-II

El diagnóstico se basa en la pesquisa de hipoglicemia y su asociación con las comorbilidades señaladas.

El tratamiento de la enfermedad de base constituye el pilar de la terapia de la hipoglicemia en estos casos, siendo necesario con frecuencia aportar glucosa exógena hasta la corrección del trastorno que la origina.

Hipoglicemia en el paciente "sano"

En estos casos, el paciente no manifiesta una enfermedad causal evidente y la hipoglicemia puede ser la única manifestación del trastorno, habitualmente causada por hiperinsulinismo endógeno (Tabla 3).

TABLA 3. HIPOGLICEMIA EN EL PACIENTE "SANO"

a) Insulinoma
b) Enfermedades funcionales de la célula beta (nesidioblastosis)
- Hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma
- Hipoglicemia post bypass gástrico
c) Hipoglicemia autoinmune
d) Hipoglicemia accidental o facticia

Hipoglicemia por fármacos

Existe un gran número de medicamentos que han sido asociados a la aparición de hipoglicemia durante su uso, especialmente a través de reportes aislados. Sin embargo sólo en casos muy seleccionados se ha establecido una relación etiológica directa y sistemática.

Los principales son la insulina y sus secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas). Estos últimos se unen al canal de K ATP dependiente de la célula beta pancreática, estimulando la secreción de insulina. La presentación y severidad del cuadro tienen directa relación con la potencia del medicamento, su vida media y la dosis administrada.

Existe una gran cantidad de otros fármacos no relacionados con el tratamiento de la diabetes que se han asociado a la aparición de hipoglicemia, por mecanismos menos claros y con mucha menor evidencia sistemática. Entre ellos es relevante señalar a las quinolonas (especialmente gatifloxacino), la pentamidina y la quinina (8).

Otros medicamentos con un nivel de evidencia mucho menor son los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los factores de crecimiento insulinosímiles (IGF).

En todo paciente con hipoglicemia es relevante descartar el uso indicado o involuntario de estos medicamentos.

DIAGNÓSTICO DE HIPOGLICEMIA POR HIPERINSULINISMO ENDÓGENO

Una vez descartado el uso de medicamentos en un paciente aparentemente sano, es necesario objetivar la presencia de hiperinsulinismo asociado a la hipoglicemia.

La pesquisa de hipoglicemia venosa espontánea asociada a hiperinsulinemia relativa en forma simultánea puede simplificar el estudio, siendo necesario medir en forma concomitante niveles de péptido C e hipoglicemiantes en plasma.

El uso del test de tolerancia a la glucosa no es recomendado, dada su escasa sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (9).

En caso de no detectar episodios espontáneos de hipoglicemia venosa, es necesario realizar un estudio funcional de mayor complejidad, con el fin de descartar o confirmar la aparición de hipoglicemia en relación a un período de ayuno prolongado (test de ayuno de 72 horas). Este test tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de insulinoma y constituye el "*gold standard*" para el diagnóstico funcional de este cuadro.

Al ser un test funcional que se realiza con baja frecuencia, es recomendable protocolizar su realización, con el fin de evitar errores en el proceso que puedan llevar a interpretaciones equívocas de los resultados. El protocolo original descrito por Service en 1995 (10) podría ser modificado levemente considerando la realidad nacional y la disponibilidad de exámenes en nuestro medio.

Protocolo de test de ayuno de 72 horas

1. Explicar al paciente la naturaleza y propósito del estudio, obteniendo su consentimiento informado.
2. Educación del personal de enfermería respecto a las características del estudio a realizar (monitoreo de síntomas, toma de exámenes, rotulado de muestras).
3. Coordinación con el laboratorio para el procesamiento rápido de las muestras y/o almacenamiento de éstas en horario no hábil.
4. Registrar la hora de inicio del ayuno.
5. Suspender aporte de alimentos, pudiendo ingerir líquidos sin azúcar libres de cafeína.

6. Instalar una vía venosa periférica para hidratación salina de mantención.
7. Medición de glicemia capilar cada 2 horas las primeras 6 horas, luego cada 3 por 6 horas y luego cada 6 horas.
8. Tomas de muestras de exámenes basales al inicio del ayuno (Glicemia, insulina, péptido C, cortisol)
9. Medición de glicemia e insulina venosas y cetonemia capilar cada 6 horas.
10. En caso de glicemia capilar < 60 mg%, o síntomas de hipoglicemia, realizar medición de glicemia venosa.
11. Si se confirma glicemia venosa < 45 mg/dL (o < 55 si se ha documentado una triada de Whipple previamente), medir además insulinemia, péptido C, cetonemia capilar, anticuerpos antiinsulina e hipoglicemiantes en plasma en la misma muestra y luego administrar glucagón 1 mg IV, midiendo glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minutos post administración, y terminar ayuno.
12. Si se completan las 72 horas de ayuno sin comprobar hipoglicemia, administrar glucagón 1 mg IV, midiendo glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minutos post administración y terminar ayuno.

Una de las decisiones más complejas al realizar este test es definir el momento de suspender el ayuno, ya que debe sopesarse el eventual riesgo de una hipoglicemia prolongada con el término prematuro del test, que dificulta en forma importante la interpretación final de los resultados.

Una vez obtenidos los resultados del estudio, la interpretación de ellos permite establecer el diagnóstico diferencial del cuadro (Tabla 4).

INSULINOMA

Dado que el tratamiento de elección del insulinoma es quirúrgico, el diagnóstico funcional debe ser confirmado con la demostración de un tumor pancreático con imágenes. Al ser tumores en general de pequeño tamaño, es necesario realizar estudios con técnicas de alta sensibilidad (11).

Como primer examen se recomienda la tomografía computada o la resonancia nuclear magnética de páncreas, que permiten pesquisar nódulos pancreáticos de tamaño mayor a 5-8 mm (12).

Si ambas técnicas no logran detectar un tumor pancreático, existen otros estudios posibles de realizar, de mayor complejidad y costo: Endosonografía endoscópica: Puede identificar lesiones pequeñas de cabeza y cuerpo de páncreas, y además realizar biopsia por punción de dichas lesiones (13).

PET/18F-F-DOPA u otras técnicas cintigráficas: tienen menor sensibilidad para el diagnóstico (14).

Test de estimulación con calcio

Permite pesquisar un gradiente venoso de insulinemia en muestras obtenidas de venas tributarias del páncreas tras el estímulo selectivo con calcio administrado por vía arterial, pudiendo identificar el segmento donde se localiza el tumor (cabeza, cuerpo o cola) (15).

La ecotomografía intraoperatoria puede ayudar a la localización de la lesión en el contexto de una laparotomía exploradora.

TABLA 4. ANÁLISIS TEST AYUNO 72 HORAS

Diagnóstico	Síntomas	Glicemia (mg/dL)	Insulina (uUI/mL)	Péptido C (nmol/L)	Cetonemia capilar	Aumento glicemia post glucagón	AAI	HGO
Normal	No	> 55	<3	< 0,2	(+)	> 25	(-)	(-)
Insulinoma HPNI HPB	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
Insulina	Sí	< 55	>>3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
HGO	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(+)
Autoinmune	Sí	< 55	>>3	>> 0,2	(-)	> 25	(+)	(-)
IGF II	Sí	< 55	<3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)

HPNI: Hipoglicemia pancreatogena no insulinoma.
HPB: Hipoglicemia post bypass.

Hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma

El diagnóstico es planteable al pesquisar una hipoglicemia hiperinsulinémica sin lesión anatómica evidente y tras descartar el uso de secretagogos de insulina e hipoglicemia autoinmune. En adultos es causada por una hipertrofia difusa de las células de los islotes (nesidioblastosis) y puede ser manejada con fraccionamiento alimentario, medicamentos (acarbose, diazóxido, octreotide) o en casos más graves con pancreatectomía parcial (16).

Hipoglicemia postbypass gástrico

Dada la frecuencia creciente de la cirugía bariátrica en nuestro medio, es una causa de hipoglicemia importante a considerar, que se presenta tardíamente post cirugía, predominantemente en el período postprandial, cuyo estudio funcional es indistinguible del insulinoma (17). El manejo de este cuadro se basa en el fraccionamiento del aporte de hidratos de carbono, el uso de fibra dietética y eventualmente acarbose u octreotide y excepcionalmente la reconstitución del tránsito intestinal normal (18).

Hipoglicemia autoinmune

Causada por anticuerpos mono o policlonales que se unen a la insulina y que pueden generar hipoglicemia brusca al disociarse el complejo antígeno-anticuerpo.

Se caracteriza por presentarse predominantemente en individuos de raza asiática, sin embargo ha sido descrita también en Chile (19). Los niveles de insulina frecuentemente son desusadamente altos y es posible detectar la presencia de anticuerpos antiinsulina. El tratamiento es variable, en base al fraccionamiento del aporte de hidratos de carbono y el uso de acarbose o corticoesteroides.

SÍNTESIS

El estudio y manejo de la hipoglicemia endógena es un proceso complejo, que requiere conocer la fisiología y fisiopatología de los mecanismos que controlan la glicemia, realizar un correcto diagnóstico del cuadro y su diagnóstico diferencial, utilizando herramientas diagnósticas de complejidad creciente, con el fin de establecer el tratamiento adecuado en cada caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ishihara H, Maechler P, Gjinovci A, Herrera PL y Wollheim CB. Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighbouring alpha-cells. *Nat Cell Biol* 5: 330-335, 2003.
2. Beall C, Ashford ML y McCrimmon RJ. The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302:R215-R223, 2012.
3. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen T, Kiss I et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67-74, 1991.
4. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec;35(4):753-66, 2006.
5. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 3:237-276, 1938.
6. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med*;36(11):3062-6, 2008.
7. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence-based approach. *Aust Fam Physician*. ;39(6):399-404, 2010.
8. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (3): 741-5, 2009.
9. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. J. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(4):1069-73, 2009.
10. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*;332(17):1144-52, 1995.
11. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* ;94(3):709-28, 2009.
12. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:195-211, 2005.
13. Joseph AJ, Kapoor N, Simon EG, Chacko A, Thomas EM, Eapen A, et al. Endoscopic Ultrasonography - A Sensitive Tool in the Preoperative Localization of Insulinoma. *Endocr Pract*. 20:1-16, 2013.
14. Tessonnier L, Sebag F, Ghander C, De Micco C, Reynaud R, Palazzo FF, et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. ;95(1):303-7, 2010.
15. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr;94(4):1074-80, 2009.
16. Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, et al. Clinical

features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 65: 566–578, 2006.

17. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*; 353(3):249-54, 2005.

18. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab.* 37:274-81, 2011.

19. Lanas A, Fiedler U, Pinto R, Espinosa C, Cordero F, Caamaño E. Síndrome de Hirata: Hipoglicemia por hiperinsulinemia endógena autoinmune. reporte de un caso. Libro resúmenes XXI Congreso Sociedad Chilena Endocrinología y Metabolismo, Antofagasta 2011. Pág 58.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

tome la diabetes desde la raíz con Victoza®

Más pacientes alcanzan sus objetivos con Victoza®

- Reducciones de HbA_{1c} significativas y sostenidas¹
- Significativa reducción de peso²
- Disminución de la presión arterial sistólica (PAS)³
- Función mejorada de células beta²

Victoza® es un tratamiento no-insulínico multifuncional para la diabetes tipo 2, que actúa como el GLP-1 natural.¹

victoza®
liraglutida

Victoza® Solución Inyectable 6 mg/ml, en dispositivo prellenado **Composición cualitativa y cuantitativa:** Un ml. de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Un dispositivo prellenado contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml. * Péptido-1 análogo de glucagón humano (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. **Forma farmacéutica:** Solución inyectable en un dispositivo prellenado (inyección). Solución clara, incolora e isotónica, pH 6.15. **Indicaciones terapéuticas:** Victoza® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para lograr el control glucémico en combinación con metformina o una sulfonilurea en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina o sulfonilurea, o bien en combinación con metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidinediona en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento dual. **Posología y método de administración:** Posología. La dosis inicial es 0.6 mg de liraglutida diariamente. Después de al menos una semana, la dosis debe aumentarse a 1.2 mg. Se prevé que algunos pacientes se beneficien con un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg, y con base en la respuesta clínica, después de al menos una semana la dosis puede aumentarse a 1.8 mg para lograr aún más el control glucémico. Dosis diarias por arriba de 1.8 mg no son recomendables. Victoza® puede agregarse a la terapia de metformina actual o a una combinación de metformina y tiazolidinediona. La dosis actual de metformina y tiazolidinediona puede continuarse sin cambio. Victoza® puede agregarse a la terapia actual de sulfonilurea o a una combinación de metformina y sulfonilurea. Cuando Victoza® se agrega a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Advertencias especiales y precauciones de uso). No es necesario auto-monitorear los niveles de glucosa en plasma para ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, el auto-monitoreo de glucosa en plasma puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea. **Poblaciones especiales:** Ancianos (> 65 años). No se requiere ajuste de dosis con base en la edad. La experiencia terapéutica en pacientes > 75 años es limitada (véase Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve. Se cuenta con experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada. Victoza® puede no ser recomendada actualmente para usarse en pacientes con insuficiencia renal aguda, incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (véase Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia hepática.** La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada actualmente como para recomendar su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (véase Propiedades farmacocinéticas). **Población pediátrica.** No se recomienda el uso de Victoza® en niños por debajo de 18 años debido a falta de datos. **Método de administración.** Victoza® se administra una vez al día en cualquier momento del día, independientemente de las comidas y puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, muslo o brazo superior. El sitio y momento de inyección pueden cambiarse sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Victoza® se inyecte alrededor de la misma hora del día, una vez que se haya elegido el momento más conveniente. Para instrucciones adicionales de administración (véase Precauciones especiales para desecho y manejo). Victoza® no debe administrarse intravenosa o intramuscularmente. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias especiales y precauciones de uso:** Victoza® no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 para el tratamiento de diabetes tipo 2. Victoza® no es un sustituto para la insulina. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA. Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética y Victoza® y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes. El uso de Victoza® está asociado con reacciones adversas gastrointestinales pasajeras, incluyendo náuseas, vómito y diarrea. El uso de otros análogos GLP-1 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis. Ha habido pocos casos reportados de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes sobre el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y grave. En caso de sospechar pancreatitis, se debe discontinuar la terapia con Victoza® y otros medicamentos potencialmente sospechosos. Se han reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de calcitonina en plasma, bocio y neoplasma tiroideo en estudios clínicos, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente (véase Efectos indeseables). Se debe advertir a los pacientes tratados con Victoza® sobre el riesgo potencial de deshidratación relacionado con efectos secundarios gastrointestinales para que tomen precauciones y eviten la pérdida de fluidos. Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea pueden encontrarse en mayor riesgo de hipoglucemia (véase Efectos indeseables). El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse reduciendo la dosis de sulfonilurea. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** In vitro, liraglutida ha mostrado muy bajo potencial de verse involucrada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con citocromo P450 y union a proteínas plasmáticas. El pequeño retraso de depuración gástrica con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. Estudios de interacción no han mostrado ningún retraso relevante de absorción. Pocos pacientes tratados con Victoza® han reportado al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede afectar la absorción de medicamentos orales concomitantes. Con los siguientes productos ha sido evaluado la administración concomitante con liraglutida, y no se ha encontrado necesario un ajuste de dosis: paracetamol, atorvastatina, ginsengolol, digoxina, lisinapril. Con warfarina y otros derivados de cumarina no se ha realizado ningún estudio de interacción, por lo que ante su uso concomitante con liraglutida se recomienda un monitoreo más frecuente de INR. No ha sido evaluado el uso concomitante de liraglutida con insulina.

Embarazo y lactancia: Embarazo. No existen datos adecuados sobre el uso de Victoza® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase Datos de seguridad preclínica). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Victoza® no debe usarse durante el embarazo, se recomienda en su lugar el uso de insulina. Si una paciente desea embarazarse, u ocurre un embarazo, el tratamiento con Victoza® debe discontinuarse. Lactancia. Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que la transferencia de liraglutida y metabolitos de relación estructural cercana en la leche es baja. Debido a la falta de experiencia, Victoza® no debe usarse durante la lactancia. **Efectos indeseables:** Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante estudios clínicos y reportes espontáneos fueron desórdenes gastrointestinales; náuseas y diarrea fueron muy comunes; mientras que vómito, dispepsia, dolor abdominal superior, estreñimiento, gastritis, flatulencia, distensión abdominal, reflujo y eructos fueron comunes. Al inicio de la terapia con Victoza®, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia. Estas reacciones por lo general disminuyen después de algunos días o semanas con tratamiento continuo. También fueron comunes hipoglucemia, anorexia, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, reacciones en el sitio de inyección y rash. Se han observado de manera poco común malestar, falla renal aguda, deterioro renal, deshidratación, urticaria y prurito. Raramente ha sido reportada reacciones anafilácticas. **Hipoglucemia:** La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en estudios clínicos fueron menores. No se observaron episodios de hipoglucemia seria en el estudio con Victoza® usada como monoterapia. Puede ocurrir hipoglucemia seria de manera poco común y se ha observado principalmente cuando se combina Victoza® con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujeto/año). Se observaron muy pocos episodios (0.001 eventos/sujeto/año) con administración de Victoza® en combinación con antidiabéticos orales aparte de sulfonilureas. Reacciones adversas gastrointestinales: La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves a moderados, transitorios y raramente llevaron a la discontinuación de la terapia. Pacientes > 70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®. Los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 60-90 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®. Abandono: La incidencia de abandono debido a reacciones adversas fue 7.8% para pacientes tratados con Victoza® y 3.4% para pacientes tratados con comparador en los estudios controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron al abandono para pacientes tratados con Victoza® fueron náuseas (2.8% de los pacientes) y vómito (1.5%). Inmunogenicidad: De manera consistente con las propiedades potencialmente inmunológicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-liraglutida tras el tratamiento con Victoza®. En promedio, 8.6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de Victoza®. Pancreatitis: Se han reportado pocos casos (< 0.2%) de pancreatitis aguda durante estudios clínicos a largo plazo con Victoza®. No se puede establecer ni excluir una relación causal entre Victoza® y pancreatitis. Eventos tiroideos: Las proporciones generales de reacciones adversas tiroideas en todos los estudios intermedios y a largo plazo fueron 33.5, 20.0 y 21.7 eventos por 1000 sujetos/años y la exposición para liraglutida total, placebo y comparadores totales, 5.4, 2.1 y 1.2 eventos, respectivamente, implicaron eventos adversos tiroideos serios. Los eventos adversos tiroideos reportados con mayor frecuencia fueron neoplasia tiroidea, aumento de calcitonina en plasma y bocio. Las proporciones por 1000 sujetos/años de exposición fueron 6.8, 10.9 y 5.4 para pacientes tratados con liraglutida en comparación con 6.4, 10.7 y 2.1 de pacientes tratados con placebo y 2.4, 6.0 y 1.8 de pacientes tratados con comparador total, respectivamente. Reacciones alérgicas: Desde la introducción al mercado de Victoza®, han sido reportadas urticaria, rash y prurito. Pocos casos han sido reportados con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea, edema. **Sobredosis:** A partir de estudios clínicos durante la comercialización han sido reportadas sobredosis de hasta 40 veces la dosis de mantenimiento recomendada (72 mg). Los efectos de las sobredosis incluyeron náuseas y vómitos severos. Ninguno de los reportes incluyó hipoglucemia severa. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. En caso de sobredosis, debe iniciarse tratamiento de soporte adecuado conforme a los signos y síntomas clínicos del paciente. **Detalles farmacéuticos: Lista de excipientes.** Fosfato disódico dihidratado, propilenglicol, fenol, agua inyectable. Incompatibilidades: Las sustancias agregadas a Victoza® pueden causar degradación de liraglutida. A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Conservación: Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Después del primer uso del dispositivo, conservar por debajo de 30 °C, o en refrigeración. No congelar. Proteger de la luz. Deseche el dispositivo 30 días después de su primer uso. Precauciones especiales: Victoza® no debe usarse si no tiene aspecto claro e incoloro. Victoza® no debe usarse si fue congelada. Victoza® puede administrarse con agujas de hasta 8 mm de longitud y tan delgadas como 32G. El dispositivo prellenado está diseñado para usarse con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist™. Se debe recomendar a los pacientes desechar la aguja para inyección conforme a los requisitos locales después de cada inyección y almacenar el dispositivo prellenado Victoza® en la aguja para inyección rotulada. Este previene contaminación, infección y fugas. Además asegura que la dosificación es correcta. Mantener fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica (R) en establecimientos tipo A. Uso bajo supervisión médica. Registro SP N° 8-2249/12. Mayor información en www.spshd

Referencias: 1. Victoza® Summary of product characteristics. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2011. 2. Pralle R, Nauck M, Bailey T, et al. for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407. doi:10.1111/j.1742-2412.2011.02656.x. 3. Fonseca V, Maddad S, Falakati A, Zychin M, Putzky J. Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure—a meta-analysis of six clinical trials (LEAD). Poster presented at: American Diabetes Association 69th Scientific Sessions, June 5-9, 2009, New Orleans, LA.

novo nordisk

Novo Nordisk Farmacéutica Ltda.

Rosario Norte 555, oficina 802

Las Condes - Santiago - Chile.

Tel.: 2428 32 00

www.novonordisk.cl

Novo Nordisk está cambiando la diabetes. Provenimos soluciones de tratamiento innovadoras, que empoderan a las personas para lograr y mantener un buen control de su diabetes.





**Ahora
Listo para usar**

 **Easypod es el único dispositivo electrónico para hormona de crecimiento con dosificación exacta y control de adherencia.**



6mg

12mg

20mg

3 presentaciones solución inyectable

Para mayor información contáctese con nuestro Contact Center 56-2- 2340 0225 o visítenos en www.merck.cl

TALLA BAJA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y BASES TERAPÉUTICAS

SHORT STATURE: DIAGNOSTIC APPROACH AND THERAPEUTIC BASIS

DRA. VERÓNICA MERICQ G. (1, 2), DRA. JEANNETTE LINARES M. (3), DR. JOEL RIQUELME R. (3)

1. Endocrinóloga Infantil, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Profesora Titular. Universidad de Chile.
2. Endocrinología infantil. Departamento Pediatría. Clínica Las Condes.
3. Becado de endocrinología infantil, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Universidad de Chile (ambos autores contribuyeron en forma similar al artículo).

Email: vmericq@med.uchile.cl

RESUMEN

La talla baja es un motivo de consulta cada vez más frecuente que el pediatra debe pesquisar. En la evaluación debe incluir una historia clínica completa, examen físico con una correcta evaluación auxiológica y un seguimiento adecuado de la velocidad de crecimiento. De esta forma, los exámenes complementarios irán orientados a confirmar una sospecha diagnóstica. A pesar de que la mayoría de los pacientes tendrá una talla baja idiopática o variante normal, en alrededor de un 5% estaremos frente a patología. El enfoque terapéutico, debe estar siempre orientado a la causa. Existen terapias que pueden mejorar la estatura final pero tienen indicaciones precisas y no están exentas de complicaciones. Un estilo de vida saludable y un ambiente psicosocial favorable, permitirán que el niño desarrolle al máximo su potencial genético.

Palabras clave: Talla baja, velocidad de crecimiento, hormona de crecimiento.

SUMMARY

Short stature is a complaint of increasing frequency in pediatrics. Given the diverse etiology of growth failure, the pediatrician must be able to make a correct assessment of the growth and development of children, including a complete medical history, physical examination and a proper auxiological assessment with a carefully monitored of their growth rate. This way, any further examination shall be designed to confirm a diagnostic suspicion. Although most patients will have a idiopathic short stature, in about 5% we will find pathology. The therapeutic approach should always be oriented to the cause. There are therapies that can improve the final height but have precise

indications and are not exempt from complications. A healthy lifestyle and a positive psychosocial environment, allow the child to develop their full genetic potential.

Key words: Short stature, growth rate, growth hormone.

INTRODUCCIÓN

La estatura es un parámetro auxiológico muy útil para determinar el estado de salud de un niño. En este sentido el retraso del crecimiento puede ser la manifestación más precoz de patologías congénitas y adquiridas.

La estatura tiene una herencia multifactorial, modulada por la acción de varias hormonas y factores de crecimiento que tienen un rol diferente en la vida pre y postnatal. Se ve influida además por factores ambientales como la alimentación y un adecuado entorno afectivo y psicosocial. Todo lo anterior da cuenta de que el crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal, que se va modificando tanto en ganancia absoluta como en velocidad en las distintas etapas de la vida (1). Así por ejemplo en el primer año de vida se espera una ganancia promedio de longitud de 25 cm y de 12 cm en el segundo año. Talla baja se define como una longitud o estatura menor al percentil 3 o menor a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, respecto a la media de la población de referencia (2).

EVALUACIÓN INICIAL DEL NIÑO CON TALLA BAJA

El enfrentamiento inicial de un niño con talla baja debe considerar la evaluación de una serie de indicadores de crecimiento, que nos permitirán hacer una estimación aproximada de los cambios somáticos que experimenta el paciente en el tiempo. Dentro de éstos cabe destacar:

1. Curva de crecimiento: es de vital importancia contar con curvas de referencia poblacional actualizadas y aplicables a la realidad local. El MINSAL ha sugerido que los niños chilenos se evalúen con las curvas de la OMS, que establecen al lactante alimentado con leche materna como patrón de referencia para determinar el crecimiento adecuado hasta los 5 años (3). Luego se deben utilizar las curvas NCHS, recordando que éstas representan a población norteamericana, de estrato socioeconómico medio y alto, alimentados con fórmula (4).

2. Medición de la estatura: respecto a la talla, las medidas deben ser obtenidas en forma correcta, con el paciente descalzo y con instrumentos adecuados, usando un estadiómetro fijo a la pared con barra móvil en 90° y escala métrica, desde los dos años y con infantómetro (podómetro) para medición de talla en decúbito en lactantes. Recordar que en la transición de medición en decúbito a evaluación de pie, no debiera existir una diferencia mayor a 2 cm.

3. Talla absoluta. Una talla menor a -3 DE, debe considerarse siempre como patológica, mientras que la mayoría de los niños que crece entre percentil 3 y 5, en general no tiene patología y corresponden a variantes normales (talla baja familiar y/o retraso constitucional del desarrollo).

4. Velocidad de crecimiento: expresada en cm/año, constituye uno de los elementos críticos en la evaluación de un paciente con talla baja. Una velocidad de crecimiento normal, es un buen y precoz indicador de salud en un niño. Debe ser establecida en un período no menor a 3 meses en el lactante y a 6 meses en el niño mayor (1). Hay que considerar que en los primeros dos años de vida un sujeto adquiere el carril de crecimiento que corresponde a su carga genética, por lo tanto, en ese período pueden ocurrir cambios en la curva de crecimiento (canalización). Posteriormente y hasta el inicio del desarrollo puberal, no es habitual cambiar de carril de crecimiento y siempre amerita evaluación. Cabe señalar que luego de los 2 años no debieran producirse cambios en la curva de crecimiento >0,25DE/año (5). La velocidad de crecimiento varía en las distintas etapas de la vida (ver tabla N°1) y es importante destacar que su valor mínimo se alcanza en edad escolar previa al inicio puberal y no debe ser inferior a 4 cm/año.

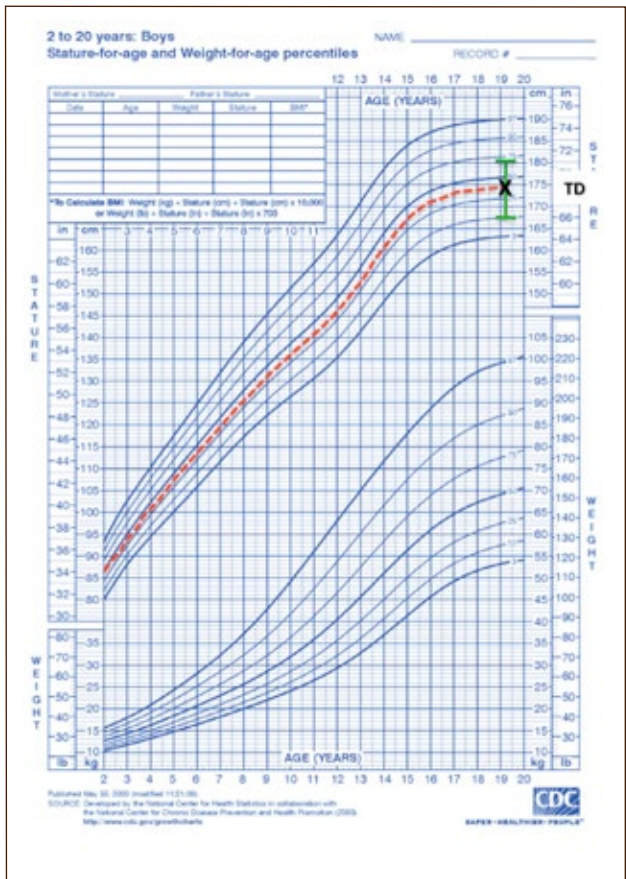
TABLA 1. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO SEGÚN EDAD Y SEXO

EDAD	CM/MES	INTERVALO (CM/AÑO)
1º año	2	24-25
2º año	1	12-13
3º año	0,7	7-9
4-10 años	0,5	5-6
Prepuberal	0,3	3-4
Pubertad	0,7	7-12

5. Relación Peso/Talla: es importante evaluar la talla de un niño en el contexto de su curva de peso. Así por ejemplo, aquel paciente en el cual se comprometió primero el peso y luego la talla, orienta a una enfermedad sistémica como causa del hipocrecimiento (enfermedades renales, cardíacas, pulmonares o malabsorción). Por el contrario, una talla baja asociada a un incremento de peso, hace necesario descartar una patología endocrina, como déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hipercortisolismo, entre otras.

6. Talla diana o carga genética: la talla final de un niño tiene relación directa con la estatura de sus padres, la cual debe ser medida por el pediatra y no solo referida anamnesticamente. En el caso de evaluar una niña, la carga genética se determina: [(talla padre-13 cm) + talla madre]/2 y en el caso de los niños: [talla padre + (talla madre + 13 cm)]/2. Luego se grafica en la curva de crecimiento y se dibuja el rango de 1 desviación estándar que para hombre corresponde a +/- 7 cm y en el caso de las mujeres, a +/- 5 cm.

FIGURA 1. CURVA DE CRECIMIENTO NORMAL



Curva de crecimiento normal graficada en línea discontinua, discurre entre percentiles 25-50 acorde a la talla media parental o talla diana (TD). Sobre ésta se dibuja una línea vertical que representa ±1DE.

Una vez establecido el diagnóstico de talla baja, se debe precisar su causa, para lo cual se procederá a efectuar una exhaustiva anamnesis y examen físico, junto con exámenes complementarios de laboratorio e imágenes. De esta forma podremos catalogar las causas talla baja como Idiopáticas (sin causa reconocible) o Patológicas, que a su vez pueden ser primarias (trastornos del crecimiento que afectan directamente al cartilago de crecimiento) o secundarias a condiciones ambientales o patología sistémica (ver tabla N°2).

Anamnesis y Examen físico:

En la anamnesis de un paciente con talla baja se deberá precisar antecedentes perinatales como enfermedades y noxas maternas durante el embarazo, crecimiento intrauterino, edad gestacional, peso y talla al nacer, posibles lesiones del parto, entre otras. En relación a los antecedentes personales se debe consignar el tiempo de evolución de baja

estatura, desarrollo psicomotor, encuesta y estado nutricional, desarrollo puberal, uso de fármacos y/o drogas, comorbilidades, hábitos de vida, actividad deportiva, horas de descanso y el entorno social. Los antecedentes familiares son importantes ya que la herencia influye de forma significativa en la talla, debiendo objetivarse la talla parental y familiares directos (medir toda vez que sea posible), así como edad de desarrollo puberal de ambos padres, edad de menarquia de la madre, consanguinidad y enfermedades familiares de posible carácter genético.

El examen físico de un niño con talla baja debe incluir una detallada evaluación auxiológica de peso (P), talla (T), relación P/T y proporciones corporales: circunferencia craneana, envergadura, talla sentado, segmento superior (SS), segmento inferior (SI), relación SS/SI, distancia acromion-olécranon, olécranon-radio. Todas estas medidas están estandarizadas por edad y sexo para una población determinada. El SI corres-

TABLA 2. CAUSAS DE TALLA BAJA SEGÚN ESPE (EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY)

PRIMARIAS (<i>alteración intrínsecas del cartilago de crecimiento</i>)			
1. Síndromes definidos - Sd. Turner - Sd. Noonan - Sd. Down - Sd. de Digeorge - Sd. Cornelia de Lange - Sd. de Silver-Russell	2. Pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio.	3. Displasias esqueléticas - Acondroplasia - Hipocondroplasia - Discondrosteosis - Osteogénesis imperfecta - Mucopolisacaridosis	4. Displasias con defectos de la mineralización - Raquitismo
SECUNDARIAS (<i>alteración de la fisiología del cartilago de crecimiento</i>)			
1. Desnutrición	2. Enfermedades sistémicas: - Cardiopatía - Enfermedad pulmonar crónica - Enfermedad hepática - Enfermedad intestinal (malabsorción, enf. inflamatoria intestinal) - Sd. intestino corto - Enfermedad renal crónica - Anemia crónica	3. Desórdenes del eje GH/IGF-1 y resistencia a GH	6. Psicosocial: - Deprivación emocional - Anorexia nerviosa - Depresión
		4. Endocrinopatías - Sd. Cushing - Hipotiroidismo - Diabetes mellitus sin control metabólico	7. Iatrogénicas: - Glucocorticoides (local o sistémico) - Radio/Quimioterapia
		5. Enfermedades metabólicas: - Metabolismo Ca/P - Errores innatos del metabolismo (carbohidratos, lípidos, proteínas)	
IDIOPÁTICA			
1. Con/sin baja estatura familiar	2. Con/sin maduración lenta		

ponde a la distancia entre sínfisis pubiana y el suelo. El SS se obtiene restando a la talla el SI. La relación SS/SI normalmente declina con la edad, alcanzando aproximadamente 1,7 en recién nacidos y 1 desde los 10 años hasta la vida adulta. La envergadura se mide con los brazos en extensión completa y abducción de 90°; en condiciones normales esta medición es más corta que la estatura en pacientes prepúberales y luego de la pubertad, se hace ligeramente superior a la talla (1).

El estudio de proporciones corporales es de especial relevancia, ya que existen patologías que se caracterizan por un crecimiento disarmónico, como es el caso de las displasias esqueléticas. Así por ejemplo, en las acondroplasias e hipocondroplasias se observa un acortamiento rizomélico de extremidades, mientras que la haploinsuficiencia del gen SHOX (short stature homeobox) se asocia a acortamiento mesomélico de las extremidades (Síndrome de Leri-Weill), ver figura N°2. Por otro lado, un paciente con talla baja proporcionada y una relación P/T normal a aumentada puede asociarse a endocrinopatías como déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo o Síndrome de Cushing. Una talla baja proporcionada con una relación P/T disminuida puede asociarse a patologías con un mayor gasto metabólico (cardiopatía, insuficiencia hepática, insuficiencia renal) o malabsorción. Los signos carenciales de esta última deben ser buscados activamente en el examen físico, así como también una adecuada evaluación del grado de desarrollo puberal.

El examen físico segmentario debe buscar dismorfias y fenotipos que orienten a algún síndrome genético asociado a talla baja, como Síndro-

me de Turner (cuello alado, cúbito valgo, implantación baja del cabello, coartación aórtica, malformaciones renales), Síndrome de Noonan (cuello corto, orientación antimongoloide de hendiduras palpebrales, estenosis pulmonar, malformaciones torácicas y esternales), Síndrome de Silver-Russell (facie triangular, historia de restricción del crecimiento intrauterino) (6). Otros síndromes genéticos asociados a talla baja se detallan en la Tabla N°3.

Estudio complementario

El estudio complementario debe ser orientado según los hallazgos de la anamnesis, examen físico y auxiológicos, con el fin de establecer un diagnóstico etiopatogénico (2).

En aquellos pacientes con talla baja en los que la historia y examen físico no orienten a una causa en particular, el pediatra debe solicitar exámenes generales que se detallan a continuación:

- Hemograma/VHS: la talla baja puede asociarse a anemia, talasemia, *sickle cell disease*, infecciones subagudas y crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos inflamatorios crónicos.

- Creatinina, electrolitos plasmáticos, Ca/P plasmático, gases venosos, orina completa: la enfermedad renal crónica puede asociarse a talla baja, incluso en ausencia de otros síntomas de enfermedad. En niños < de 3 años con hipocrecimiento se debe tener presente la acidosis tubular renal como causa de hipocrecimiento de origen renal.

- Albúmina, glicemia, pruebas hepáticas: para descartar enfermedad hepática.

- IgA total, anticuerpos IgA antitransglutaminasa e IgA antiendomiso: un 2-8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales tienen enfermedad celíaca. Este porcentaje puede aumentar a un 19-59% si las otras causas de talla baja han sido ya descartadas. Se debe recordar que entre un 7-10% de los pacientes con enfermedad celíaca tienen déficit de IgA, por lo que ésta debe ser siempre solicitada junto al estudio serológico específico (5).

- Radiografía de Carpo: para determinación de edad ósea y, a través de ésta, predicción de talla adulta. Debe ser solicitada a todos los pacientes con talla baja. Además es útil para evaluar anomalías óseas asociadas a Sd. Leri-Weill o a raquitismo.

- TSH y T4 libre: para descartar hipotiroidismo primario, dada su prevalencia en población general. En caso de estar alteradas, completar estudio con anticuerpos antitiroideos (tiroiditis autoinmune) y, en caso de existir bocio, con ecografía tiroidea.

- Parasitológico seriado de deposiciones: como causa de malabsorción secundaria.

Existe una serie de exámenes de segunda línea, que pueden ser solicitados por el pediatra en caso de que el estudio inicial sea negativo, aunque pueden ser pedidos desde el principio en caso de encontrar hallazgos que ameriten su solicitud (5).

- Cariograma: en caso de dismorfias sugerentes de síndromes cromosómicos asociados a talla baja. El diagnóstico de Síndrome de Turner (prevalencia de 1:2000) debe ser considerado en toda niña con talla baja sin causa aparente. En varones con talla baja debe solicitarse si ésta se asocia a anomalías genitales, retraso del desarrollo psicomotor o RCIU severo sin crecimiento compensatorio posterior.

FIGURA 2.



Paciente de 17 años con Síndrome de Leri-Weill. Talla final de 132 cm. Nótese el acortamiento mesomélico de extremidades superiores e inferiores (A) y la deformidad de Madelung del antebrazo derecho (B).

TABLA 3. SÍNDROME CLÍNICOS ASOCIADOS A TALLA BAJA

SÍNDROME	DISMORFIAS	GEN/LOCUS	HERENCIA
Deleción 18q	Microcefalia, hipertelorismo, ptosis, estrabismo, orejas grandes, retardo mental, micropene	18q	Esp
Bloom	Telangiectasias, voz aguda, manchas café con leche, hipogonadismo, inmunodeficiencia	RECQL3	AR
Cockayne	Microcefalia, fotosensibilidad, retardo mental, lipoatrofia, microftalmia	ERCC6, ERCC8	AR
Coffin-Lowry	Sordera, deformidad esquelética progresiva, labios y glabella prominentes	RPS6KA3	RLX
Cornelia de Lange	Sinofris, hirsutismo, oligodactilia, narinas antevertidas, micrognatia	NIPBL, SMC1L1, SMC3	AD, RLX, Esp
DiGeorge	Anomalías palatinas, cardiopatías conotruncales	22q11.2	Esp
Down	Epicanto prominente, hipotonía muscular, macroglosia	21	Esp
Dubowitz	Retardo mental, microcefalia, eczema, frente amplia	Desconocido	
Floating harbor	Cara triangular, nariz bulbosa y ancha, enoftalmo, pestañas largas, voz nasal, retraso del lenguaje++	Desconocido	Esp
Kabuki	Fisuras palpebrales grandes, eversión tercio lateral párpado inferior, puente nasal ancho, cejas arqueadas, orejas grandes y dismórficas	Desconocido	Esp, AD
Langer-Geidion	Orejas en coliflor, cabello escaso, filtrum largo, nariz bulbosa, exostosis ósea	CUL7	AR
Noonan	Hipertelorismo, fisuras palpebrales de orientación antimongoloide, criptorquidea, cuello alado	PTPN11, RAF1, KRAS, SOS1	AD
Prader-Willi	Criptorquidea, micropene, hipotonía muscular, manos y pies pequeños	15q11-q13	Esp
Neurofibromatosis tipo 1	Manchas café con leche, neurofibromas cutáneos, nódulos de Lisch	NF1	AD
Rubinstein-Taybi	Pulgares y ortijos anchos, criptorquidea	16p13.3, CREBBP, EP3000	AD, Esp
Silver-Rusell	Hemihipertrofia, compromiso de peso, circunferencia craneana normal, cara pequeña triangular, clinodactilia	DUP7	Esp
Seckel	Cara de pájaro, microcefalia severa	PCNT	AR
Leri-Weill (SHOX)	Deformidad de Madelung	Xp22.3	AD
Turner (45,X)	Aorta bicúspide, coartación aórtica, cúbito valgo, mamilas hipoplásicas, linfedema congénito, nevos múltiples, oncodisplasia, cuello alado	X	Esp

Esp: esporádica; RLX: recesiva ligado al X; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

- **Estudio de eje Somatotropo:** el déficit de hormona de crecimiento (GH) tiene una prevalencia de 1:2500-1:6000. Dado que la GH circulante se secreta en peaks durante el día, su determinación en condiciones basales no es de utilidad cuando se sospecha deficiencia. Su estudio se basa en la determinación de niveles plasmáticos de factores de crecimiento de síntesis hepática (o de sus proteínas transportadoras), dependientes de hormona de crecimiento. Así se puede medir IGF-1 e IGFBP-3. Debe recordarse que los niveles de IGF-1 son dependientes de la GH, pero también del estado nutricional y la función hepática. Como los valores

de IGF-1 aumentan progresivamente con la pubertad, deben ser siempre correlacionados con el grado de maduración ósea, más que con la edad cronológica (7). Si los valores de IGF-1 y/o IGFBP-3 están bajos, se sugiere efectuar una prueba de estimulación de GH con clonidina o insulina. Ésta solo debe ser indicada por el especialista. Si a pesar de la estimulación los niveles de GH son menores de 5ng/ml (medidos por ICMA), es altamente probable el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento.

- **Radiografía de esqueleto:** debe solicitarse siempre dentro del estudio de un paciente con talla baja desproporcionada con el fin de des-

cartar una displasia esquelética (8). El estudio radiológico debe incluir cráneo (proyección PA y lateral), columna total (AP y lateral), tórax (AP), pelvis (AP), huesos largos (1 brazo y 1 pierna AP), mano izquierda (PA). Algunos de los hallazgos posibles de encontrar son craneosinostosis, platispondilia (en osteogénesis imperfecta), el estrechamiento de la distancia interpeduncular caudal de la columna (en la hipocondroplasia), retraso de osificación de huesos púbicos (condrodistrofia neonatal), la deformidad de Madelung (incurvamiento del radio y subluxación cubital distal observada en la discondrosteosis de Leri-Weill), entre otras (ver figura N°2).

- **Neuroimagen:** RNM cerebral solo en caso de sospecha de lesión intracraneana, defectos de línea media, déficit de GH o hipopituitarismo.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Una vez es evaluada la curva de crecimiento, la antropometría, la talla diana (carga genética), la historia familiar y la edad ósea, será posible orientar el estudio etiológico en la mayoría de los pacientes con talla baja (1). A continuación se detalla un algoritmo de evaluación (ver figura N°3).

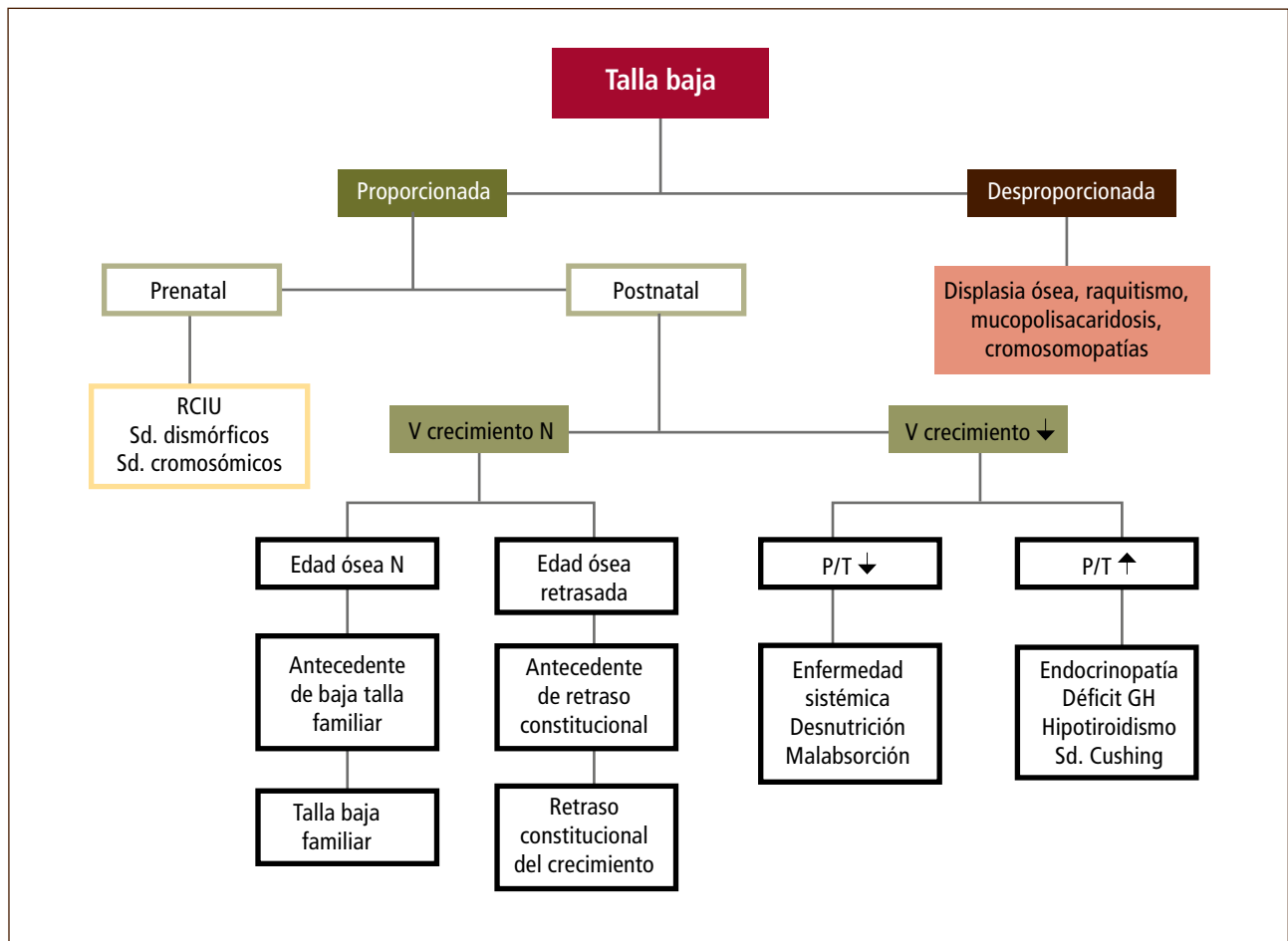
Talla Baja Idiopática

Se define como una condición en la cual la talla de un individuo está bajo 2 desviaciones estándar para su edad, sexo y población, sin evidencia de alteraciones sistémicas, nutricionales, endocrinas o cromosómicas. Tienen un peso y talla de nacimiento normal y no son deficientes de hormona de crecimiento (9).

Los varones, independientemente de su clase social, perciben una mayor desventaja de su talla baja en comparación con las mujeres; se ha descrito además como factor de riesgo para problemas psicosociales como infantilización, baja autoestima y *bullying*, especialmente aquellos que son derivados al especialista. Se estima que entre el 60 a 80% de todos los niños con talla <-2 DE, serán catalogados como talla baja idiopática (TBI). Esta definición incluye a los pacientes con talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, antiguamente catalogadas como variantes de normalidad (10).

La talla baja familiar se caracteriza por una talla bajo el percentil 3, pero con un crecimiento y desarrollo a una velocidad normal, edad ósea

FIGURA 3. ALGORITMO DE EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA



dentro de límites normales y una estatura acorde a la talla parental. Recordar siempre medir a los padres y sus proporciones corporales, ya que un padre con talla baja severa, podría corresponder a una displasia esquelética, como la hipocondroplasia o un síndrome de Leri-Weill, que son de herencia autosómica dominante.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, se caracteriza por una maduración física lenta. Tienen peso y talla de nacimiento normales, pero su velocidad de crecimiento cae en algún momento de la infancia. Su edad ósea está atrasada >2 DE y progresa lentamente. Inician su pubertad en forma tardía y hasta el 90% tienen el antecedente de desarrollo puberal tardío en los padres o familiares. En general tienen un buen pronóstico de talla final, ya que crecen por tiempo más prolongado (ver figura N°4).

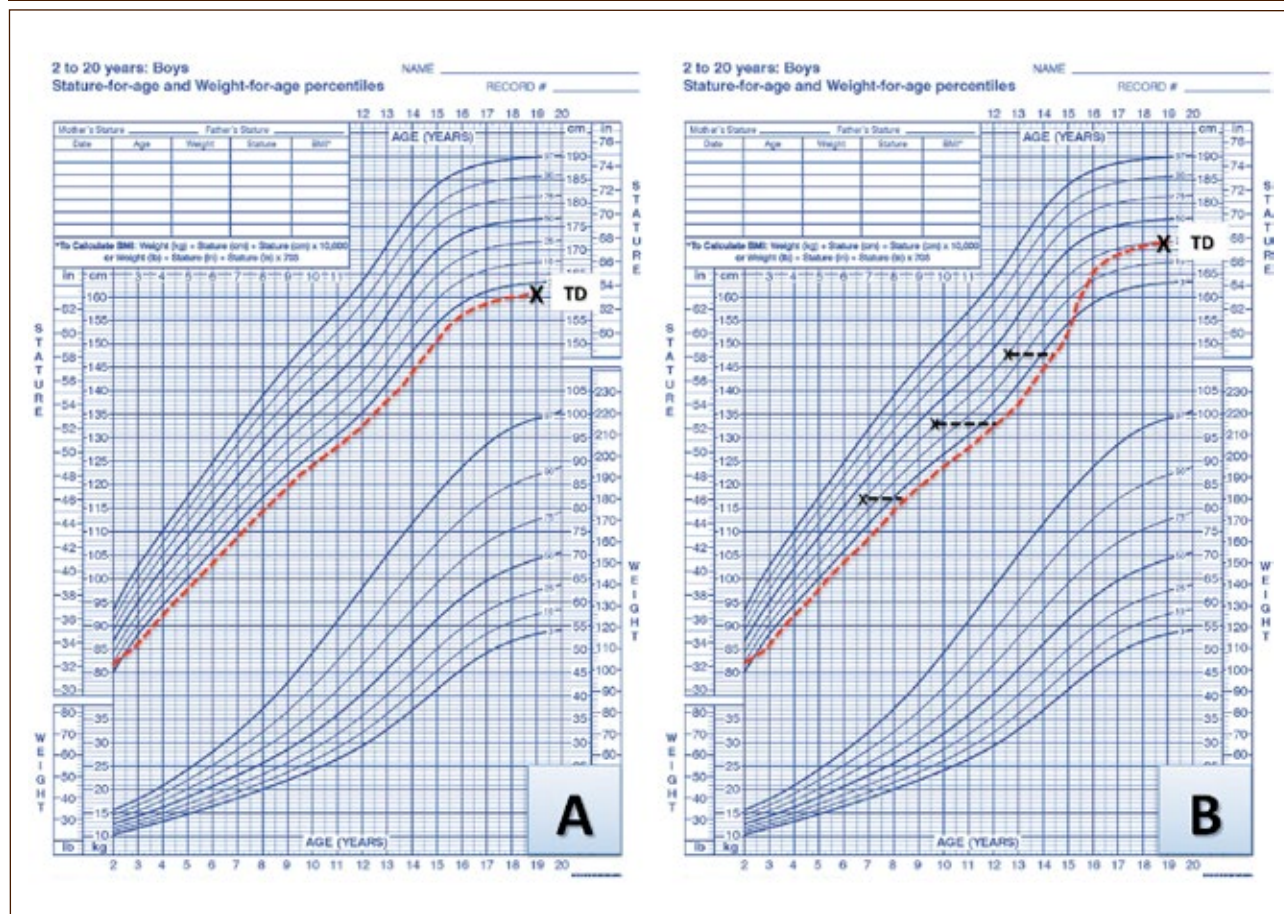
Respecto al enfrentamiento, la principal distinción es entre aquellos niños con historia de talla baja familiar, cuya talla está dentro de lo esperado para su carga genética y aquellos niños cuya estatura está

bajo la talla parental. La talla adulta de los niños con TBI generalmente será menor que su talla diana (9). Además se deben clasificar por la presencia o ausencia de retraso de la edad ósea, que indicará la posibilidad de un retraso de su crecimiento y desarrollo. Estos elementos, junto a la predicción de talla adulta y la severidad de la baja estatura, deben ser considerados al momento de decidir iniciar un tratamiento.

Pequeño Para la Edad Gestacional (PEG)

Se define como un peso y/o talla de nacimiento menor a -2 DE para una población determinada. Requiere de datos referenciales de peso y longitud en una población y etnia determinadas. La Sociedad Chilena de Pediatría, recomienda utilizar las curvas Alarcón-Pittaluga. Cerca del 90% de los pequeños para edad gestacional logrará un crecimiento compensatorio, el patrón de éste muestra un incremento en la velocidad de crecimiento los primeros 2 a 3 años de vida, seguido por una talla estable en la infancia, una edad normal de inicio puberal y una talla adulta menor a su carga genética (11). Aquellos sin crecimiento dentro de los primeros 6 meses de vida requieren una mayor evaluación y aquellos

FIGURA 4. CURVA DE CRECIMIENTO



(A) Talla baja familiar: Talla $<p3$, con velocidad de crecimiento normal, sin retraso de la edad ósea y curva de crecimiento acorde a talla diana (TD). (B) Retraso constitucional del crecimiento: Talla $<p3$, curva de crecimiento por debajo del percentil de la talla diana, con retraso de la edad ósea (x) y talla final acorde a carga genética.

que se mantengan bajo -2DE a los 2 años, son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento.

Endocrinopatías

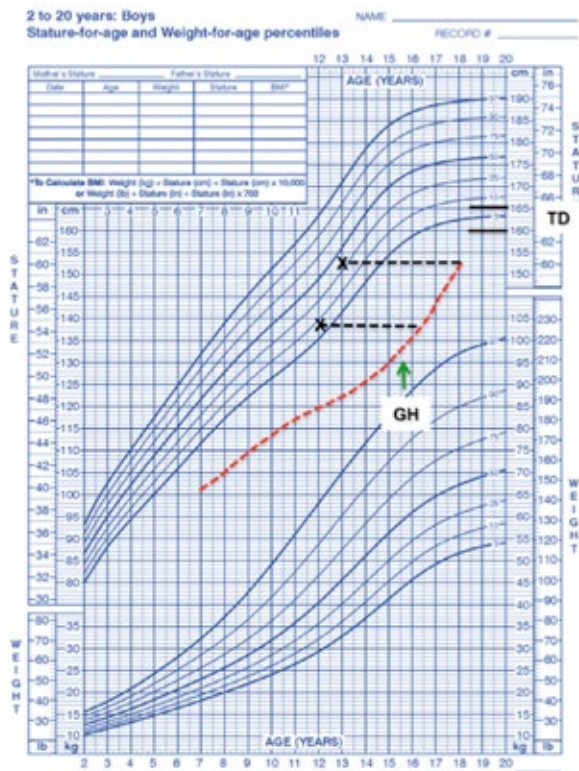
Aunque en la mayoría de los casos el paciente con talla baja tendrá una variante de la normalidad, aproximadamente un 5% tendrá una patología que cause su baja estatura. En el crecimiento postnatal el eje hormonal más importante es el de la hormona de crecimiento, influyen también otros sistemas hormonales, como las hormonas tiroideas, el cortisol y los esteroides sexuales. Dentro de las endocrinopatías cabe mencionar:

- **Déficit de hormona de crecimiento:** puede presentarse en cualquier momento de la vida, si es congénito, el recién nacido puede presentar hipoglicemia asociada o no a ictericia prolongada, micropene, defectos de línea media, criptorquidea y una fascie característica (ver tabla N°4 y figura N°5) (2). La mayoría presenta peso y talla de nacimiento normal y la velocidad de crecimiento cae después de los 6 meses de vida. Si es adquirido, el único signo puede ser una caída en la velocidad de crecimiento, seguido de talla baja asociado a un aumento de peso concomitante. Esto último siempre debe ser un signo de alarma, ya que lo esperable en un paciente con sobrepeso es que tenga una

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NIÑO CON DÉFICIT DE GH

- Talla baja proporcionada.
- Velocidad de crecimiento disminuida.
- *Facie:* frente amplia, acentuada prominencia frontal y occipital, hipoplasia de macizo facial, nariz cóncava, mejillas redondeadas, boca pequeña, mentón poco desarrollado.
- Voz aguda.
- Hipoglicemia.
- Micropene.
- Distribución troncal de grasa corporal.
- Índice Peso/Talla normal o alto.
- Retraso de la maduración ósea.
- Pubertad retrasada.
- Pruebas de estimulación con respuesta <5ng/ml (ICMA).
- Posible asociación a otros déficit hormonales.

FIGURA 5. DEFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)



talla normal o que aumente su velocidad de crecimiento secundario al avance de edad ósea que se produce con el aumento de los estrógenos provenientes de su aromatización en el tejido adiposo. En la historia siempre se debe indagar por traumatismo o infección del sistema nervioso central, irradiación craneal y síntomas de tumor como cefalea y alteraciones visuales.

- **Hipotiroidismo:** en las formas adquiridas, los pacientes en general son normales al examen físico. Pueden presentar un retraso en su crecimiento y en su edad ósea, y la caída de la talla ser el único signo. Respecto a los síntomas, se debe preguntar por crecimiento de fanéreos, sequedad de la piel, constipación, intolerancia al frío, desánimo y alteraciones menstruales.

- **Hipogonadismo:** más frecuente en varones, son pacientes que llegando a la adolescencia tienen una pubertad ausente (ausencia de caracteres sexuales a los 13 años en la niña y 14 años en el niño) o incompleta, por lo que no presentan estirón puberal, siendo éste generalmente el motivo de consulta. Pueden tener historia de micropene o criptorquidia.

- **Hipercortisolismo:** la mayoría de las veces será iatrogénico, el síndrome de Cushing de causa orgánica es muy raro. Las manifestaciones clínicas independiente de la causa son: cara de luna, relleno temporal, giba dorsal, acné, hirsutismo, estrías violáceas, HTA, hiperglicemia y talla baja asociada a obesidad centrípeta, siendo estos dos últimos, los signos más sensibles (2).

¿CUÁNDO DERIVAR AL ENDOCRINÓLOGO?

Deben ser derivados para evaluación por endocrinólogo infantil aquellos pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios (5):

- Talla/Edad $< -3DE$.
- Talla/Edad en repetidos controles $< -2,5DE$.
- Diferencia entre carga genética y talla actual $> 2DE$.
- Velocidad de crecimiento $< 4cm/año$ a cualquier edad.
- Caída sostenida de percentiles de talla luego de los 18-24 meses de edad (cambios $> 1DE$).
- Talla baja asociada a desproporción o dismorfias.
- Pequeño para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento compensatorio.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

El enfoque terapéutico del paciente con talla baja debe estar orientado a su causa y debe ser siempre concensuado con el paciente y su familia. El tratamiento puede incluir el uso de hormona de crecimiento, andrógenos e inhibidores de la aromataza entre otros (7).

El tratamiento con hormona de crecimiento está disponible hace más de cinco décadas, y como hormona recombinante humana, creada por bioingeniería genética, desde 1985. Es un tratamiento inyectable, de uso diario y de alto costo; no exento de complicaciones. La evidencia de sus resultados con estatura final en las diferentes patologías y de sus efectos adversos a largo plazo, es aún limitada (12).

Los usos aprobados actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) se enumeran en la tabla N° 5.

TABLA 5. INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA EL USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO

- Déficit de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Prader Willi.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome de Noonan.
- Síndrome de Leri Weill.
- Talla baja idiopática ($T < -2,25 DE$).
- Pacientes pequeños para edad gestacional sin crecimiento compensatorio, después de los primeros dos años de vida.

El objetivo del tratamiento es normalizar la talla durante la niñez, debiendo estar centrado en el interés del paciente. Lograr una talla adulta lo más cercana a lo normal para su población, que le permita una adecuada adaptación social y evitar las eventuales consecuencias psicológicas negativas derivadas de la baja estatura. Requiere monitorización clínica y bioquímica periódica por el endocrinólogo infantil y debe mantenerse hasta que el paciente alcance su talla final, es decir, cuando se han fusionado los cartílagos de crecimiento o la velocidad de crecimiento es menor a 2 cm/año.

En EE.UU. ha sido aprobado el uso de GH en talla baja idiopática cuando la estatura en $< -2,25 DE$. El tratamiento puede llegar a mejorar modestamente el pronóstico de talla adulta (entre 3 a 7 cm), y la velocidad de crecimiento en 1cm/año. La magnitud del incremento se verá influenciada por factores como la edad de inicio del tratamiento, la edad ósea y por la talla media parental (7).

El tratamiento con GH es, en general, bien tolerado y seguro, pero costoso. Dentro de sus complicaciones se describen lipodistrofia en el sitio de punción, aumento de nevus, hipertensión intracraneana benigna, ginecomastia prepuberal, artralgias, edema, hipotiroidismo transitorio, hiperglicemia e intolerancia a la glucosa. La asociación entre el tratamiento con hormona de crecimiento y malignidad no se ha demostrado. Otro tratamiento utilizado para mejorar el crecimiento lineal en pacientes peripuberales es la Oxandrolona, andrógeno poco potente a bajas dosis (1,25 a 2,5 mg/día), de relativo bajo costo e incremento de la velocidad de crecimiento en 3 a 5 cm/año. Debe ser usada idealmente con edad ósea < 11 años.

Los inhibidores de la aromataza reducen la producción de estrógenos y retrasan la maduración ósea, porque han sido utilizados en niños para prolongar el crecimiento puberal e incrementar la talla, sin embargo han

demostrado ser menos efectivos que los andrógenos. Su uso prolongado puede asociarse a deformidades vertebrales, debido a la deficiencia estrogénica relativa, durante el crecimiento puberal (7).

El Zinc es un oligoelemento esencial para el crecimiento somático en niños, sin embargo, su deficiencia en rangos moderados a severos es inusual incluso en países subdesarrollados. Por otro lado la prevalencia de la deficiencia de Zinc en países occidentales es desconocida, pero se presume que sería baja (5). Por lo tanto su suplementación como parte del manejo de un paciente con talla baja debe ser conside-

rada solo en aquellos casos con fuerte sospecha de su deficiencia, particularmente en pacientes con malabsorción y/o desnutrición severa.

SÍNTESIS

El éxito del tratamiento del hipocrecimiento dependerá del diagnóstico precoz de la patología específica que lo causa. Frente a los pacientes con variantes de la normalidad, se debe recomendar siempre una adecuada alimentación y un estilo de vida saludable que incluya deporte y un adecuado hábito de sueño. Los pacientes con significativa desaceleración del crecimiento deben ser derivados al especialista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassorla F, Eyzaguirre F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. Tratado de endocrinología pediátrica. Cuarta Edición. Pombo M (editor). 2009; 174-180.
2. M Pombo, L Castro-Feijóo, P Cabanas Rodríguez. El niño con talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54.
3. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
4. http://www.who.int/childgrowth/standards/curvas_por_indicadores.
5. Wilma Oostdijk et al Diagnostic Approach in Children with Short Stature. *Horm Res* 2009;72:206–217.
6. J.M. Wit et al. Genetic evaluation of short stature. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011) 1–17.
7. David B. Allen, Leona Cuttler. Short Stature in Childhood - Challenges and Choices. *N Engl J Med* 2013;368:1220-8.
8. Kant SG et al. Radiographic evaluation of children with growth disorders. *Horm Res*. 2007;68(6):310-5.
9. J de Cohen P. et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008, 93(11):4210–4217.
10. J. M. Wit et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Hormone & IGF Research* 18 (2008) 89–110.
11. Wit CC, Sas TC, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch-up growth. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):415-20.
12. J. M. Wit et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 18 (2008) 111–135.
13. J.M. Wit. Introduction: Unresolved Issues in the Management of Children with Idiopathic Short Stature. *Horm Res* 2009;71(suppl 1):68–69.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

TRASTORNOS ENDOCRINOS DE LA PUBERTAD EN LA NIÑA Y ADOLESCENTE

ENDOCRINE DISORDERS OF PUBERTY IN GIRLS AND ADOLESCENTS

DRA. PAULINA M. MERINO O. (1)

1. Ginecología de la Adolescencia. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Las Condes.

Email: pmerino@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La pubertad es el período de transición desde la infancia a la adultez, donde el individuo finalmente adquiere la capacidad reproductiva. Los trastornos endocrinos de la pubertad en la niña y adolescente se pueden agrupar dentro de aquellos que alteran el "tempo" de la pubertad, ocurriendo ésta en forma adelantada, lo que se conoce como "pubertad precoz" u ocurriendo en forma más tardía y que se conoce como "pubertad retrasada".

En este período podemos encontrar aquellos cuadros que se manifiestan por alteraciones en la ciclicidad menstrual y los niveles de andrógenos, dentro de los cuales el Síndrome de Ovario Poliquístico y la Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica cobran gran interés.

En este capítulo se revisarán algunos tópicos de pubertad normal y patológica en la niña y adolescente.

Palabras clave: Pubertad, GnRH, ciclo menstrual, amenorrea, hiperandrogenismo, hipogonadismo.

SUMMARY

Endocrine disorders of puberty in girls and adolescents can be divided into those that alter the "tempo" of puberty, occurring before the expected time, which is known as "precocious puberty" or occurring at a later point, "delayed puberty".

In this period we can find some disorders that are manifested by alterations in menstrual cyclicity and androgen levels, within which the Polycystic Ovarian Syndrome and Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia have a lot of interest.

In this chapter we review some topics of normal and abnormal puberty in girls and adolescents.

Key words: Puberty, GnRH, menstrual cycle, amenorrhea, hyperandrogenism, hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es consecuencia de la acción coordinada de las hormonas del hipotálamo, hipófisis y gónadas, por las cuales se desarrollan los caracteres sexuales secundarios y se adquiere la capacidad reproductiva.

Se ha descrito que el “tempo” de la pubertad está determinado en un 60-80% por la genética y en un 20-40% por el ambiente (1). El inicio de ésta se debe a la pérdida del tono inhibitorio intrínseco que existe sobre el hipotálamo, y al comienzo de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (2,3). Cualquier alteración en el inicio o en el patrón de secreción de la GnRH determinará que la pubertad ocurra antes o después.

El objetivo de este artículo es revisar las principales causas de pubertad precoz, pubertad retrasada y algunos trastornos endocrinos de la pubertad en niñas y adolescentes.

PUBERTAD NORMAL

El inicio de la pulsatilidad de la GnRH estimula la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH), las cuales estimulan a las células de la granulosa y de la teca ováricas, para la producción de los esteroides sexuales (1). La producción de estrógenos por el ovario determina la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como es el botón mamario o la telarquia en la mujer. La telarquia es, en la gran mayoría de las niñas, el primer signo de desarrollo puberal, ocurriendo en promedio a los 8,88 años en Chile, datos basados en la observación de 758 niñas escolares de Santiago. Sin embargo, un 10-15% presenta como primera manifestación de pubertad la aparición de vello púbico o pubarquia (4).

El proceso de la pubertad culmina con la adquisición de la capacidad reproductiva, manifestada por la llegada de la primera menstruación o menarquia, y el inicio de la ciclicidad menstrual. La menarquia, en general, sobreviene 2 a 3 años después de la telarquia, ocurriendo en nuestro país a los 12,7 años, edad similar a la observada en países de Europa y Estados Unidos (4). La tendencia secular observada desde los años 1840 a 1960, respondió principalmente a los cambios nutricionales observados en los países desarrollados. Sin embargo, este adelanto en la edad de la menarquia no se ha observado en nuestro país, permaneciendo estable en las últimas décadas.

Posterior a la menarquia, los ciclos se van haciendo cada vez más regulares, reflejando una mayor tasa de ciclos ovulatorios. Al momento de la menarquia, hasta un 12% de las niñas tienen niveles de progesterona en rango de ovulación, lo cual aumenta a 36% a los 2-3 años postmenarquia (5, 6). De este modo, el ciclo menstrual normal, resulta de la integración de señales estimuladoras e inhibitorias y de la acción coordinada de las señales centrales sobre el ovario, produciendo un crecimiento y descamación sincrónica del endometrio (7).

Respecto a los factores que influyen en el inicio de la pubertad, existen tanto factores internos como externos. Dentro de los factores intrínsecos se describen principalmente los factores familiares o genéticos. Al día de hoy, se han identificado numerosos genes, algunos de los cuales están implicados en el desarrollo de las neuronas productoras de GnRH, en la síntesis, liberación y acción de ésta, en la síntesis de

las gonadotropinas hipofisarias (8, 9) y en el desarrollo de las gónadas. Respecto a los factores extrínsecos, dentro de los cuales cobra importancia el ambiente y la nutrición, se sabe que las variables nutricionales y psicosociales pueden influir positiva o negativamente en el inicio puberal. Es importante recordar que se requiere de un estado nutricional adecuado para el inicio de ésta, lo cual está regulado por neuropéptidos, como la leptina, kisspeptina, glutamato, ghrelina y el neuropéptido Y, entre otros (10, 11).

TRASTORNOS ENDOCRINOS DE LA PUBERTAD

Los trastornos de la pubertad se producen por que ésta comienza antes, lo que se denomina pubertad precoz, o porque sucede en forma más tardía, lo que se conoce como pubertad retrasada.

PUBERTAD PRECOZ

Se conoce como pubertad precoz (PP) a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña, ya sea botón mamario o vello púbico asociado a un aumento de la velocidad de crecimiento. Esta edad de corte se ha tratado de redefinir, basándose en estudios del inicio de la pubertad en diferentes razas, por lo que se ha propuesto definir como pubertad temprana a aquella que ocurre entre los 7 y 8 años, y como pubertad precoz a aquella que ocurre antes de los 7 años. Sin embargo, estudios nacionales no permiten avalar el uso de estas definiciones en nuestra población, por lo que seguimos usando la edad de corte de 8 años para definir esta patología (12, 13).

Las causas de pubertad precoz pueden ser de origen central (PPC) o periférico (PPP). La PPC se caracteriza por la aparición de los caracteres secundarios de forma armónica, debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario como mecanismo principal. Las PPP se caracterizan por la aparición de mamas o vello púbico sin un patrón cronológico habitual, debido a que su mecanismo es la producción de esteroides sexuales por parte de las gónadas, glándulas suprarrenales, o tumores, entre otros, sin haber activación central. En las niñas, las PP periféricas pueden ser isosexuales, dependiendo si las manifestaciones son por exceso de estrógenos, o PP heterosexuales si las manifestaciones están dadas por un aumento en la secreción de los andrógenos (Tabla 1).

Recordar que los cuadros de PP se acompañan de una aceleración en la velocidad de crecimiento, que se puede ver como un adelanto en la edad ósea. Esto es útil para poder diferenciarla de cuadros que corresponden a variantes del desarrollo normal como son la telarquia prematura, que no se acompaña de otros signos de desarrollo puberal (Tabla 2).

La telarquia prematura es muy frecuente dentro de la minipubertad que se observa los primeros dos años de vida en la niña, postulándose una mayor sensibilidad a los estrógenos en estas pacientes. Es importante confirmar que no sea manifestación de alguna neoplasia productora de estrógenos, descartar la presencia de quistes foliculares propios del Síndrome de McCune-Albright y la posibilidad de sus-

TABLA 1. CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ EN LA NIÑA Y ADOLESCENTE

Pubertad precoz central
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Anomalías congénitas (hidrocefalia, displasia septo-óptica) • Tumores SNC (glioma, hamartoma, astrocitoma, ependimoma, entre otros) • Secuelas SNC (post meningitis, encefalitis, traumatismo encefalocraneano, radiación) • Otros (hipotiroidismo, síndromes genéticos, tratamiento tardío de PPP)
Pubertad precoz periférica
<i>Isosexual</i> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores ováricos (tumor de células de la granulosa, tecoma, quistes foliculares) • Tumores productores de hCG (hepatoma, teratoma, coriocarcinoma) • Síndrome de McCune - Albright • Exposición a estrógenos exógenos
<i>Heterosexual</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita • Tumores ováricos (tumor de Sertoli-Leydig tecoma, disgerminoma) • Tumores adrenales (adenoma, carcinoma) • Hipertecosis • Latrogenia

tancias externas, conocidas como “disruptores endocrinos”, dentro de los cuales están la soya y la lavanda, entre otros (14).

El estudio inicial de la pubertad precoz puede hacerse con una ecografía ginecológica que confirma el crecimiento uterino, la presencia

de línea endometrial y ovarios de más de 2 ml; y con una radiografía de edad ósea que a menudo está sobre las 2 desviaciones estándar para la edad cronológica. Se recomienda que el estudio siguiente y el manejo de esta patología sea realizado por un especialista.

PUBERTAD RETRASADA

La pubertad retrasada puede ser definida por la falla en el inicio y progresión de la maduración sexual. Es importante comprender que la pubertad retrasada puede ser fisiológica en un gran número de casos y a menudo está en el contexto de una talla baja y un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, lo que es más frecuente en niños que en niñas (15). Sin embargo, se debe tener en consideración que el término “retrasada” no es ni preciso ni adecuado, pues incluye alteraciones en las cuales la mayoría de las pacientes nunca inicia la pubertad, como es el caso de algunas disgenesias gonadales.

La ausencia de menstruación o amenorrea puede corresponder a un proceso fisiológico, como ocurre al inicio de la pubertad o puede ser la primera manifestación de un proceso patológico. La amenorrea puede ser primaria o secundaria, dependiendo si ocurre antes o después de la menarquia, respectivamente (6). La amenorrea primaria se define como ausencia de menarquia después de los 13 años sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, o después de los 15 años con desarrollo de caracteres sexuales secundarios (16). Dentro de esta definición se consideran aquellas pacientes sin menarquia después de 3 a 5 años de iniciado el desarrollo mamario o telarquia. La amenorrea secundaria se define como la ausencia de flujo menstrual luego de 3 ciclos o 6-12 meses (17).

Las diferentes causas de amenorrea se han clasificado dependiendo de los niveles de gonadotropinas en hipogonadotropas, normogonadotropas o hipergonadotropas. También, la amenorrea puede clasificarse según el compartimento afectado y según los niveles de estrógenos (Tabla 3). La principal causa de amenorrea primaria en la adolescencia es el hipogonadismo hipergonadotropo con un 49%, seguido de un 28% de hipogonadismo hipogonadotropo y un 23% de hipogonadismo normogonadotropo (18).

TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TELARQUIA PRECOZ

	Telarquia prematura aislada	Pubertad precoz central	Pubertad precoz periférica
Pigmentación areolar	No	Leve	Acentuada
Velocidad de crecimiento	Normal	Acelerada	Normal o acelerada
Niveles de estradiol plasmático	Normal	Normal	Aumentado
Colpocitograma (% células superficiales)	5%	20%	30-45%
Niveles de LH y FSH al Test LHRH	FSH > LH	FSH < LH	FSH y LH bajas
Ecografía ginecológica (morfología ovárica)	Prepuberal	Foliculos ováricos	Asimetría ovárica, tumores ováricos

TABLA 3. CAUSAS DE PUBERTAD RETRASADA EN LA NIÑA Y ADOLESCENTE

	AMENORREA PRIMARIA O SECUNDARIA	ESTRÓGENOS		GONADOTROFINAS		
		Bajos	Normales	Bajas	Normales	Elevadas
HIPOTÁLAMO						
Inmadurez eje HHO	P		X		X	
Sd. Kallmann	P	X		X		
Hipo idiopático	P	X		X		
Amenorrea por Estrés	P o S	X		X		
Trastorno de la conducta alimentaria	P o S	X		X		
Amenorrea por ejercicio	P o S	X		X		
Medicamentos	P o S	X		X		
Enfermedad crónica	P o S	X		X		
Tumores SNC	P o S	X		X		
HIPÓFISIS						
Déficit aislado de gonadotrofinas	P o S	X		X		
Hiperprolactinemia	P o S	X		X		
Tumores SNC	P o S	X		X		
OVARIO						
Disgenesia Gonadal	P o S	X				X
Falla ovárica prematura	P o S	X				X
Quimioterapia	P o S	X				X
Radiación	P o S	X				X
Síndrome de Ovario Poliquístico	P o S		X		X	
Tumor ovárico	P o S		X		X	
ÚTERO						
Embarazo	S		X		X	
Insensibilidad andrógenos	P		X		X	
Agenesia mülleriana	P		X		X	
VAGINA						
Himen imperforado	P		X		X	
Tabique vaginal	P		X		X	
Agenesia vaginal	P		X		X	

Dentro de las amenorreas por falla gonadal o hipergonadotropas (FSH elevada), la causa más frecuente es la disgenesia gonadal, como ocurre en aquellas pacientes con síndrome de Turner. Este desorden genético se caracteriza por la pérdida parcial o completa de un cromosoma X y afecta a 1 en 2500 recién nacidos de sexo femenino. La ausencia en el desarrollo puberal es uno de los signos clínicos más frecuentes, sin embargo, entre un 20-30% de las pacientes presentan un desarrollo puberal espontáneo con cese de la función ovárica posterior (19, 20). Otras causas de falla ovárica son la ooforitis autoinmune y el daño gonadal secundario a tratamiento oncológico.

Las amenorreas llamadas "normogonadotropas" (FSH normal) son aquellas en que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario está indemne y lo que falla es el órgano efector y tracto de salida, como ocurre en las malformaciones müllerianas (agenesias uterinas, tabiques vaginales transversos o himen imperforado) o en las pacientes con insensibilidad a los andrógenos (21, 22).

Las amenorreas de origen hipotalámico o hipogonadotropas dan cuenta de un tercio de las amenorreas en la adolescente y se caracterizan por niveles bajos de estrógenos con gonadotrofinas bajas o anormalmente normales para el grado de hipoposterogenismo. A menudo se difiere su manejo adjudicando la amenorrea a un factor familiar en el contexto de un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, cuadro clínico que es de exclusión, y que es más frecuente en varones con historia familiar positiva para pubertad retrasada. El hipogonadismo hipogonadotropo se produce por alteraciones a nivel del hipotálamo y/o hipófisis, las que pueden ser de origen funcional u orgánico (23). Al estudiar a pacientes con amenorrea primaria un 30% presentan deficiencia congénita de GnRH, un 22% retraso constitucional, un 12% endocrinopatías, 10% enfermedades sistémicas, y 8% diferentes formas de hipopituitarismo, tumores de SNC y trastornos de la conducta alimentaria.

La deficiencia de GnRH afecta a 1/10000 individuos, con una relación hombre:mujer de 5:1. Puede ser causada por alteraciones en los diferentes procesos involucrados en la secreción de GnRH, siendo identificados más de 15 genes en la actualidad. Es así como en la migración de las neuronas productoras de GnRH se describen a *KAL1*, *FGF8*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *TAC3* y *TAC3R*; y en la síntesis y liberación de la GnRH están *KISS1*, *KISS1R*, *GnRH1*, *LEP* y *LEPR*. Estos genes determinan diferentes cuadros con una marcada heterogeneidad genética y fenotípica, como alteraciones del olfato, esqueléticas y renales, entre otros (24, 25).

Es importante en el grupo de las adolescentes, no olvidar la amenorrea hipotalámica de origen funcional. El estrés, el bajo peso y el ejercicio de alto rendimiento alteran la pulsatilidad de la GnRH, lo que puede causar un retraso puberal con amenorrea primaria si la alteración se produce en etapas tempranas del desarrollo, esto es en la infancia y adolescencia temprana. Es causa de un 15-48% de

las amenorreas secundarias, pero su incidencia real como causa de amenorrea primaria se desconoce (26, 27).

Es fundamental un adecuado estudio y manejo de las pacientes con pubertad retrasada o hipogonadismo con el objetivo de evitar el hipoposterogenismo y el consecuente deterioro en la adquisición de masa ósea, tarea fundamental de esta etapa de la vida (Figuras 1 y 2).

OTROS TRASTORNOS ENDOCRINOS DE LA PUBERTAD

Otros trastornos endocrinos de la pubertad que provocan mucha preocupación en la niña y adolescente, son aquellos que cursan con irregularidades menstruales y signos de exceso de andrógenos, tales como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, cuadros que revisaremos brevemente a continuación.

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico que se caracteriza por hiperandrogenismo/hiperandrogenemia y disfunción ovulatoria, con un amplio espectro de síntomas y signos clínicos. Tres diferentes consensos han buscado determinar los criterios diagnósticos para definir a esta enfermedad en mujeres adultas, pero existe controversia sobre el uso de estos criterios en la adolescencia (28, 29).

Los criterios adultos de disfunción ovulatoria no son aplicables en los primeros años postmenarquia. Las adolescentes normalmente tienen ciclos entre 21 y 45 días dentro de los 5 primeros años postmenarquia, con un 12% de ciclos ovulatorios al inicio y llegando a un 36% a los 2-3 años de edad ginecológica (6).

Por otro lado, la presencia de morfología de ovario poliquístico corresponde a un fenómeno fisiológico durante la adolescencia y no se correlaciona con alteraciones endocrinas o metabólicas (30). Se observa en hasta un 30% de adolescentes sanas dentro de los 4 años postmenarquia. Es por este motivo que recomendamos que la morfología de ovario poliquístico no sea un criterio único para definir SOP en las adolescentes.

A raíz de estos dos hechos, expertos internacionales sugieren que el factor clave para el diagnóstico de SOP durante la adolescencia sea el hiperandrogenismo clínico y bioquímico (hiperandrogenemia).

El hiperandrogenismo clínico se definiría por hirsutismo progresivo y no por acné o alopecia, ya que el primero es un hallazgo frecuente en este grupo etáreo y la alopecia es muy poco común. Los valores de corte para hiperandrogenismo bioquímico en la población joven no están descritos, además se debe tener en consideración el aumento fisiológico de los andrógenos e insulinoresistencia característicos de esta etapa, sin embargo, usamos los valores descritos en adultas para definir la hiperandrogenemia en espera de nuevos estudios (31).

FIGURA 1. ALGORITMO DE ESTUDIO DE UNA PACIENTE CON AMENORREA PRIMARIA

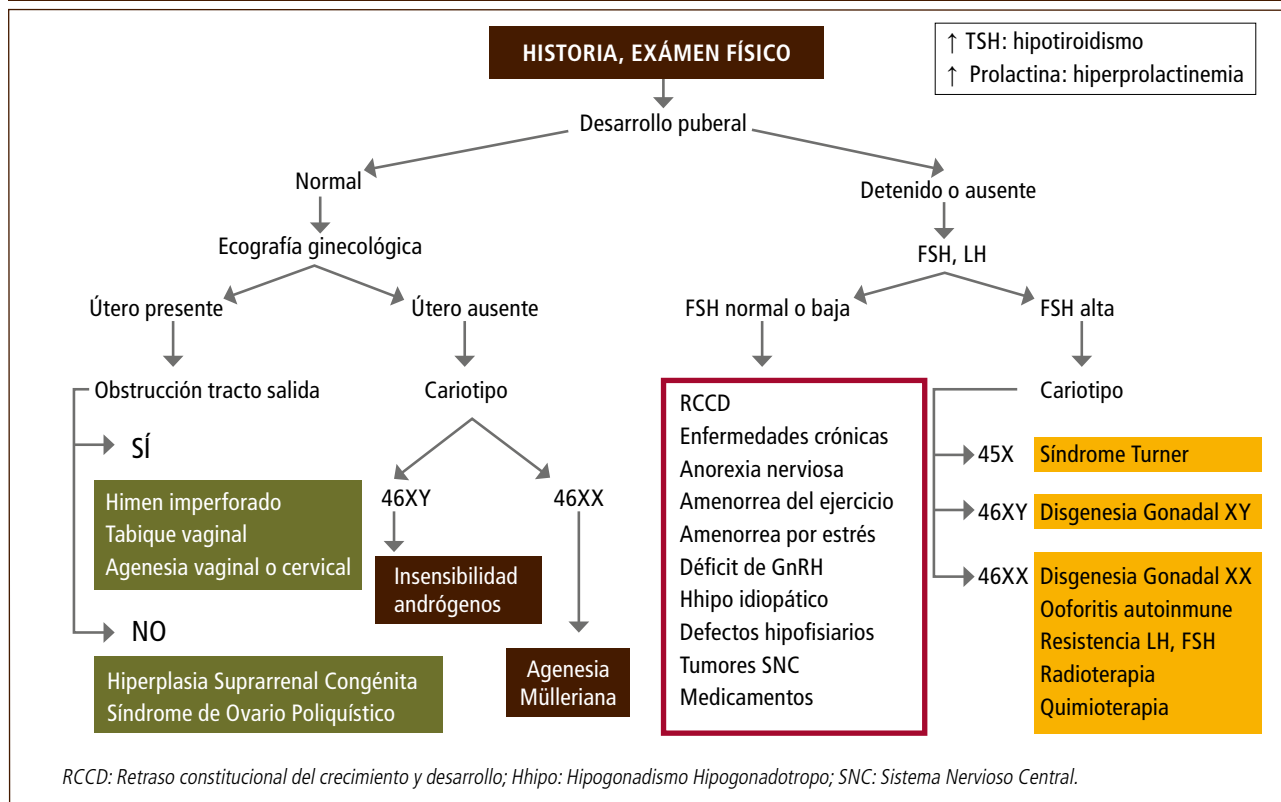
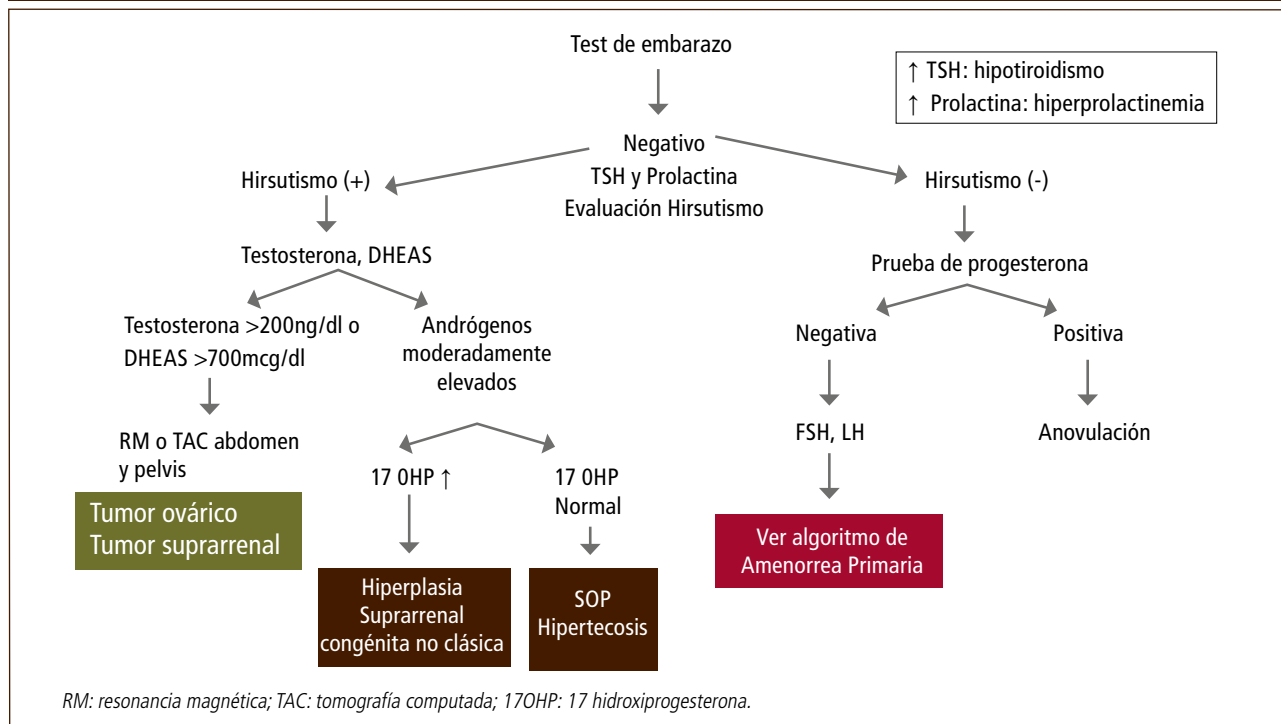


FIGURA 2. ALGORITMO DE ESTUDIO DE UNA PACIENTE CON AMENORREA SECUNDARIA



Por lo tanto, durante la adolescencia no hay consenso sobre si se deben utilizar los criterios clásicos (NIH) o los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) para el diagnóstico de SOP en este grupo etáreo. Sugerimos que el diagnóstico de SOP se base en la presencia de hirsutismo e hiperandrogenismo bioquímico, asociado a ciclos menstruales persistentemente mayores de 45 días. Aquellas pacientes con un criterio clínico de SOP y antecedentes familiares positivos para este síndrome o enfermedades metabólicas deben ser estrechamente vigiladas durante la adolescencia y estimuladas a mantener un estilo de vida saludable (Tabla 4).

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en la adolescencia

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente producida por defectos en las enzimas que participan en la biosíntesis del cortisol. El cuadro clásico de HSC, que corresponde a la forma de mayor severidad, se manifiesta en los primeros años de vida y es causado por mutaciones que determinan un grave compromiso funcional de las enzimas esteroideogénicas. El cuadro no clásico de HSC (HSC-NC) se caracteriza por un hiperandrogenismo de origen adrenal que se manifiesta durante la niñez o en el período de la adolescencia y adultez (32, 33).

Aunque existen reportes de formas no clásicas por defectos de las otras enzimas, la mayoría de los casos se deben a alteraciones de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*), con una incidencia de 1 en 1000 en individuos en población general. Se estima que en 1/60 individuos en población blanca es portador de una mutación del *CYP21A2*. Las alteraciones genéticas que causan las formas no clásicas afectan en menor grado la actividad de la enzima, no afectando en forma significativa la secreción de cortisol o mineralocorticoides. Esto determina que el aumento en la producción de andrógenos sea insuficiente para

producir la virilización de los genitales in útero o durante los primeros años de vida y por ende se manifiesta en la infancia y adolescencia, cuando comienza la activación de la corteza suprarrenal.

Durante la niñez la principal manifestación de la HSC-NC es la pubarquia prematura, que es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en las niñas. Un estudio reciente en 238 niños y niñas con pubarquia precoz demostró una incidencia de un 4% de HSC-NC (34). Otras manifestaciones clínicas durante la etapa escolar son una aceleración en la velocidad de crecimiento (talla alta con avance de la edad ósea), clitoromegalia y pubertad precoz periférica (35).

Durante la pubertad es más frecuente realizar el diagnóstico de HSC-NC, debido a la preocupación que produce el hiperandrogenismo en las adolescentes. El motivo de consulta principal es el hirsutismo, que está presente en la gran mayoría de las pacientes y que puede alcanzar gran severidad. Otros signos frecuentes son la amenorrea (3-16%), oligomenorrea (60%) y el acné (33%). La menarquia puede ser normal o tardía, sin embargo debemos tener presente que ciclos menstruales regulares no descartan esta patología (36).

Es importante medir los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17 OHP) en fase folicular en adolescentes con alteraciones menstruales con o sin signos de hiperandrogenismo. En caso de tener una 17 OHP sugerente de HSC, se debe realizar un test de ACTH. Recordar que el diagnóstico definitivo se basa en la determinación del defecto genético, lo que además permitirá una adecuada consejería y el tratamiento de las complicaciones asociadas en el futuro de estas niñas y adolescentes.

TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP EN ADOLESCENTES

CRITERIO	HIPERANDROGENISMO	ANOVULACIÓN CRÓNICA	MORFOLOGÍA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS
Diagnóstico de SOP	+	+	+
Diagnóstico de SOP probable, pero no confirmado	+	+	-
Diagnóstico de SOP no es posible durante adolescencia	+	-	-
Diagnóstico de SOP no es posible durante adolescencia	-	+	+
No SOP	+	-	-
No SOP	-	+	-
No SOP	-	-	+

Modificado de Carmina E. The diagnosis of PCOS in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010.

CONSIDERACIONES FINALES

Es importante recordar que la llegada de la menarquia y la presencia de ciclos menstruales regulares son un marcador de salud de la adolescente e influyen positivamente en su calidad de vida (37).

Es por esto que el estudio debe ser guiado por la clínica, con el fin de

lograr un diagnóstico adecuado sin exponer a la paciente a evaluaciones innecesarias, costosas y que no aportan mayor información (38, 39). Y de este modo, el tratamiento de cada uno de estos trastornos debe ser acorde al diagnóstico etiológico y realizado idealmente por un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 2004; 7:1040-7.
2. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20:402-8.
3. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57:2-14.
4. Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R et al. [Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index]. *Rev Med Chil* 2004;132:801-8.
5. Gray SH, Ebe LK, Feldman HA, Emans SJ, Osganian SK, Gordon CM, et al. Salivary progesterone levels before menarche: a prospective study of adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3507-11.
6. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118:2245-50.
7. Messinis IE. From menarche to regular menstruation: endocrinological background. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:49-56.
8. Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007; 25:272-86.
9. Silveira LF, Trarbach EB, Latronico AC. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 324:30-8.
10. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005; 366:74-85.
11. Pralong FP. Insulin and NPY pathways and the control of GnRH function and puberty onset. *Mol Cell Endo* 2010; 324:82-6.
12. Sepúlveda C, Mericq V. [Regulatory mechanisms of normal and variants of puberty]. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22:27-38.
13. Gaete X, Unanue N, Avila A, Cassorla F. Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas de la comuna de Santiago. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73:341-7
14. Carel JC and Leger J: Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366-77.
15. Donaldson MDC, Paterson W. Assessment and management of delayed puberty. *Current Paediatrics* 2000; 10:275-283.
16. Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Pituitary* 2008; 11:163-9.
17. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135:163-78.
18. Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:287-302.
19. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
20. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1810-3.
21. Nazir Z, Rizvi RM, Qureshi RN, Khan ZS, Khan Z. Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:749-53.
22. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:577-98.
23. Merino PM. Capítulo: Amenorrea primaria en la adolescente y pronóstico de fertilidad. Editor: Antonio Mackenna. Libro: Infertilidad. Primera Edición, Editorial Mediterráneo, 2012
24. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1532-8.
25. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:835-51.
26. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:103-13.

27. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010; 363:365-71.
28. Merino P, Schulin-Zeuthen C and Codner E: [Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions]. *Rev Med Chil* 2009; 137:1071-80.
29. Carmina E, Oberfield SE and Lobo RA: The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e1-5.
30. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95:702-6.
31. Rieder J, Santoro N, Cohen HW, Marantz P, Coupey SM. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls. *J Adolesc Health* 2008;43:115-24.
32. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10:77-82.
33. Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135:95-8.
34. Armengaud Jb, Charkaluk MI, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2835-2840.
35. Merino P, Codner E. Hiperplasia Suprarrenal Congénita No-Clásica: Avances en el Diagnóstico y Manejo. *Rev Chil Endocrinol Metab.* [Review] 2010; 3:36-42.
36. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1570-8.
37. Popat VB, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135:43-51.
38. Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Pituitary* 2008; 11:163-9.
39. Ledger W, Skull J. Amenorrhoea: investigation and treatment. *Curr Ob Gyn* 2004; 14:254-260.

La autora declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS EN EL ADULTO MAYOR

ENDOCRINE DISEASES IN ELDERLY

DR. CARLOS GARCÍA B. (1)

1. Unidad de Geriátría. Departamento de Medicina Interna. Clínica las Condes.

Email: cgarcia@clc.cl

RESUMEN

La importancia de conocer la patología endocrinológica del adulto mayor se relaciona con el aumento progresivo de este grupo etario en nuestro país, a los cambios fisiológicos hormonales que acompañan al envejecimiento normal y la mayor incidencia y prevalencia de enfermedades asociadas a las glándulas endocrinas a medida que se envejece. En este artículo se revisan los cambios fisiológicos hormonales relacionados al páncreas, tiroides, metabolismo del calcio y regulación de volumen y osmolaridad plasmática.

A pesar de la heterogeneidad, múltiple comorbilidad y escasa literatura en que se incluye adultos mayores, se proponen algunas recomendaciones para el tratamiento individual del paciente diabético anciano, se revisan las particularidades del diagnóstico y tratamiento del hipo e hipotiroidismo, algunas ideas en relación al manejo de la osteoporosis en la mujer mayor y el hombre anciano. Finalmente se aborda la dificultad diagnóstica del hipogonadismo tardío con las indicaciones y contra indicaciones del uso de testosterona.

Palabras clave: Anciano, hipo e hipertiroidismo, osteoporosis, diabetes, hipogonadismo tardío.

SUMMARY

Learning about endocrine pathology in old age is of importance in our country because this age group is increasing, and because of the physiological hormone changes occurring in normal ageing and the high incidence and prevalence of diseases associated to endocrine glands in this same period. In this paper the physiologic hormonal changes related to pancreas and thyroid gland, calcium metabolism and plasma volume and osmolarity regulation are reviewed.

In spite of heterogeneity, multiple comorbidity and limited literature, recommendations for the individual treatment of elderly diabetic patients are suggested, the peculiarities of diagnosis and therapy of hyper and hypogonadism are reviewed and some ideas regarding managing osteoporosis in elderly patients are proposed. Finally, an approach to difficulties in diagnosing late hypogonadism is offered together with indications and contraindications in the prescription of testosterone.

Key words: Elderly, hypo e hyperthyroidism, osteoporosis, diabetes, late hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

La importancia del estudio de las patologías del adulto mayor se basa en el hecho innegable del aumento progresivo de la expectativa de vida al nacer, y del número creciente de adultos que alcanzan los 75 y más años de vida. En efecto, este grupo duplicará su población en el año 2025, demostrando que Chile se encuentra en una fase avanzada de transición epidemiológica predominando las enfermedades crónicas, especialmente en este grupo etario (1). En la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 aparecen la diabetes, dislipidemia, hipotiroidismo y síntomas músculo esquelético como las enfermedades más prevalentes de este grupo etario (2). Lentamente se ha ido incorporando al interés médico, el conocer los cambios fisiopatológicos que se desarrollan en los pacientes de edad avanzada y la repercusión de estos cambios en la salud y funcionalidad de estos pacientes (3-5).

Es necesario recordar que los cambios fisiológicos relacionados al envejecimiento “*per se*” no son fáciles de determinar. La presencia de múltiples enfermedades crónicas que acumulan daño a lo largo de la vida, exagera el deterioro de la función de órganos y sistemas más allá de lo que se produciría como consecuencia natural del envejecimiento normal. En efecto, un cambio fisiológico puede considerarse producido solo por envejecimiento si cumple los siguientes criterios:

- A) El fenómeno es evidente en todos los miembros de la especie.
- B) El proceso es progresivo en el tiempo.
- C) Es de naturaleza regresiva, llevando finalmente a la insuficiencia del órgano o sistema.

A medida que se envejece, la disminución de síntesis proteica, aumento de grasa corporal, pérdida de masa muscular y fuerza y disminución de la densidad ósea, contribuyen a la disminución del estado de salud y son factores limitantes para una vida activa y autónoma. La debilidad, que lleva a inmovilidad, alteración del balance y marcha, constituye el estado de fragilidad física que conlleva un estado reducido de reserva fisiológica que se asocia a mayor vulnerabilidad de enfermar y morir. Entre los factores etiológicos de este fenómeno de fragilidad se encuentran, la resistencia a insulina, la pérdida de estrógenos y andrógenos y disminución de la secreción de hormona del crecimiento (8, 9).

ENDOCRINOLOGÍA Y ENVEJECIMIENTO (10)

Los cambios endocrinológicos más importantes en el adulto mayor se relacionan con el páncreas y tiroides. Más del 50% de los adultos mayores de 80 años, tienen a lo menos intolerancia a la glucosa. Además de la disminución progresiva de secreción de insulina por las células beta del páncreas, el aumento de la resistencia periférica de la utilización de glucosa por inactividad física, aumento de grasa abdominal y disminución de masa magra, contribuyen al deterioro del metabolismo de la glucosa (6).

La disfunción tiroidea es común al envejecer. Disminución del nivel plasmático de T4 y aumento leve de TSH se observa entre el 5% y

10% de mujeres ancianas causada por auto-inmunidad. El envejecimiento normal produce una leve disminución de la secreción de TSH, producto de una menor respuesta al estímulo pituitario, disminución de T4 que se compensa por disminución del *clearance* y disminución de la conversión periférica de T4 a T3, y aumento de T3 reversa (7).

Hay cambios importantes, también, al envejecer en los sistemas que regulan la homeostasis del calcio. El efecto neto de estos cambios es un aumento del nivel circulante de PTH de casi un 30% entre los 30 y 80 años. El calcio sérico permanece constante por mayor reabsorción ósea, lo que trae consigo un mayor riesgo de osteoporosis. Muchos adultos mayores no ingieren suficiente calcio y presentan una deficiencia de vitamina D, ambas condiciones traen como consecuencia un hiperparatiroidismo secundario. Además el déficit de vitamina D se asocia a debilidad muscular que contribuye al riesgo de caídas.

Los ancianos están más predispuestos a la depleción de volumen y a tener un exceso de agua libre. La alteración de la regulación del volumen y osmolaridad es multifactorial. La secreción de hormona anti diurética tiende a elevarse con el envejecimiento lo que predispone a hipo natremia. Bajo otras circunstancias, los ancianos están expuestos a un riesgo mayor de deshidratación. La secreción basal de aldosterona disminuye en cerca de un 30% en los mayores de 80 años. Al mismo tiempo la secreción de hormona natriurética auricular, y la respuesta renal a la hormona, aumenta con la edad. La hormona natriurética auricular, inhibe la producción de aldosterona aumentando la diuresis. La respuesta de los baroreceptores a la hormona anti diurética, a la hipotensión e hipovolemia disminuye al envejecer aumentando el riesgo de deshidratación, la respuesta renal a la hormona anti diurética disminuye al envejecer disminuyendo la capacidad renal de concentrar la orina.

Los niveles circulantes del principal andrógeno adrenal, dehidroepiandrosterona (DHEA), declina progresivamente con el envejecimiento y en octogenarios son solo un 10% a 20% del nivel de adultos jóvenes. Lo mismo en relación a secreción de testosterona.

También declina la secreción de hormona de crecimiento a medida que se envejece, con la consecuente disminución de la producción del factor de crecimiento tipo insulina por el hígado (IGF-I) (11) los ancianos secretan la hormona de crecimiento con menor frecuencia y amplitud que los jóvenes.

DIABETES EN EL ADULTO MAYOR

Más del 25% de la población mayor de 65 años presenta diabetes lo cual les aumenta el riesgo de institucionalización, disminución de su capacidad funcional y mortalidad, además de las complicaciones micro vasculares agudas y crónicas. A pesar de esta alta prevalencia de enfermedad, los ancianos han sido permanentemente excluidos de investigaciones sobre tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. La heterogeneidad y múltiple co-morbilidad presente en esta

población, a lo que se le agrega la complejidad de pacientes con diabetes de muchos años de evolución (incluso diabetes tipo I) atenta en la determinación de estándares de cuidado y tratamiento de estos pacientes.

La prevención o retardo de aparición de diabetes en el adulto mayor no ha sido suficientemente estudiado, sin embargo la escasa literatura disponible muestra, que la intervención nutricional y de estilos de vida en ancianos con intolerancia a la glucosa, retarda la aparición de diabetes con mayor eficacia que en la población más joven, no así el uso de metformina (12).

TRATAMIENTO: CONTROL DE LA GLICEMIA

No hay evidencia suficiente que un control estricto de la glicemia tenga un efecto beneficioso en la disminución de mortalidad y morbilidad en diabéticos ancianos. ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) terminó prematuramente por excesiva mortalidad en el brazo de control intenso de glicemia (13) ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) no demostraron exceso de muertes aunque si una reducción en la aparición de nefropatía en ancianos en control estricto de sus niveles de glicemia (14, 15). En pacientes con diabetes de larga data, con conocidos episodios de hipoglicemia, edad avanzada o frágil, el control muy estricto de la glicemia puede ser más riesgoso que los beneficios potenciales. Un trabajo reciente de más de 1000 pacientes mayores de 65 años seguidos por 5 años, no reportó diferencias de mortalidad ni de eventos cardiovasculares adversos en el grupo con intervención y tratamiento intenso, comparado con tratamiento estándar (16).

Las recomendaciones actuales del grupo de expertos son:

- Ancianos cognitivamente y funcionalmente intactos, con una significativa sobrevida esperada, deben ser tratado con los estándares de cuidado de los pacientes jóvenes.
- El control de la glicemia en los pacientes que no cumplan los criterios anteriores debe ser más relajado, evitando episodios de hiperglicemia sintomática (17).

El departamento de Veteranos de EE.UU. en sus guías de diabetes, estratifican a los pacientes ancianos en tres grupos basados en la co-morbilidad y expectativa de vida.

- Pacientes sin complicaciones micro vasculares, sin co-morbilidad y expectativa de vida de más de 10 años, deberían tener HbA1C < 7%
- Pacientes con más de 10 años de diabetes, con varias enfermedades crónicas, que requieren combinación de fármacos o insulina, deberían mantener HbA1C < 8%
- Pacientes con enfermedad micro vascular avanzada, varias enfermedades crónicas y expectativa de vida menor de 5 años, deberían mantener HbA1C entre 8-9% (18)

Las guías europeas publicadas el 2011 recomiendan además que en el control y tratamiento de los ancianos diabéticos, se tome en

consideración la vulnerabilidad a la hipo glicemia, su capacidad de auto cuidado, la presencia de co-morbilidad, la capacidad cognitiva y expectativa de vida. Por lo que conviene llevar a cabo una evaluación geriátrica funcional integral una vez al año (física, síquica, afectiva) con instrumentos validados. Evitar el uso de gliburide por su alta incidencia de hipo glicemia en esta población y calcular el riesgo cardiovascular en todos los pacientes menores de 85 años. Sugieren mantener HbA1C entre 7.6% y 8.5% en pacientes frágiles (dependientes, con enfermedades multisistémicas, en casas de reposo y dementes) (19) (Tabla 1).

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO INDIVIDUAL DE ANCIANOS DIABÉTICOS (20)

La diabetes se asocia con los síndromes geriátricos que afectan la capacidad de auto cuidado y calidad de vida el anciano. La detección precoz y evaluación periódica de estos síndromes específicos, ayuda al control y tratamiento y aumenta la calidad de vida de estos pacientes y familiares.

La demencia tipo Alzheimer o vascular se duplica en ancianos diabéticos. Presentan menor capacidad funcional por neuropatía periférica (presente en más del 70% de los ancianos diabéticos), alteración de la visión y audición, pérdida de equilibrio y marcha que los llevan a caer. Habitualmente ingieren muchos medicamentos aumentando el riesgo de reacciones adversas y gasto importante del presupuesto. La diabetes se asocia a una alta incidencia de depresión que conspira en la calidad del auto cuidado, elecciones de estilos de vida saludables y aumenta el riesgo de morir. Evaluación de dolor debe efectuarse en cada visita por alta prevalencia así como interrogar dirigida mente por la aparición de incontinencia urinaria y fecal.

La nutrición es un desafío en pacientes ancianos con disminución del olfato y gusto, dificultad para tragar, problemas dentales, dificultad para acceder a comida de buena calidad e indicaciones de restricción calórica, todo lo cual aumenta considerablemente el riesgo de desnutrición. Un IMC alto no es un buen predictor del grado de adiposidad en el adulto mayor debido a cambios de la composición corporal. La sarcopenia se presenta en pacientes con sobrepeso y enflaquecidos. Aunque la obesidad exagera la disminución de la funcionalidad y aumenta el riesgo de fragilidad, hacer bajar de peso a un anciano con sobrepeso, puede eventualmente empeorar la sarcopenia, aumentar la osteoporosis y los déficit nutricionales. Las estrategias que combinan actividad física y apoyo nutricional pueden llevar a un mejor control del peso, mejoría en la capacidad física, funcional y sensación de bienestar. Pacientes con un pobre estado de salud, se benefician con pequeños aumentos en la actividad física.

Hay pocos estudios de efectividad de agentes hipoglicemiantes en ancianos. La metformina por su bajo costo y escaso riesgo de hipo glicemia es un fármaco de primera línea. Debe usarse con precaución

TABLA 1. METAS DE TRATAMIENTO PARA GLICEMIA, HA, DISLIPIDEMIA EN ANCIANOS

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE/ ESTADO DE SALUD	RACIONALIDAD	HA1C RAZONABLE	GLICEMIA AYUNAS mg/dl	GLICEMIA POST CENA	PRESIÓN ARTERIAL	LÍPIDOS
Sano Capacidad funcional y Cognitiva intacta	Expectativa de vida prolongada	< 7.5%	90 - 130	90 - 150	<140/80	Usar estatinas
Varias enfermedades crónicas o + de dos discapacidad en AIVD o deterioro cognitivo moderado	Expectativa de vida intermedia riesgo hipo glicemia riesgo de caer	< 8.0 %	90 -150	100 - 180	<140/80	Usar estatinas
Mala salud enfermedad crónica terminal institucionalizado o + de dos discapacidad en AVD o deterioro cognitivo avanzado	Expectativa de vida limitada beneficios inciertos	< 8.5%	100 - 180	110 - 200	<150/90	Considerar de acuerdo a Circunstancias

AIVD : Actividad instrumental de la vida diaria, AVD: Actividad de vida diaria.

en ancianos frágiles por la intolerancia gastrointestinal y baja de peso que induce. No debe usarse en pacientes con filtración glomerular <30 mL/min. Las Sulfonilureas deben usarse con precaución y evitar el uso de gliburide por el riesgo de hipoglicemia. Las Glinidas por su vida media corta pueden ser útiles al ser usadas postprandial en ancianos que se alimentan en forma irregular. Las Tiazolinedionas pueden ser atractivas en los ancianos enflaquecidos pero están asociadas a insuficiencia cardíaca y pérdida ósea. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 tienen potencial utilidad en los ancianos diabéticos por su bajo riesgo de hipoglucemia, buena tolerancia gastrointestinal y buen control de la hiper glicemia postprandial. El uso de insulina debe ser cuidadosamente considerada dado la heterogeneidad de la población anciana. Alteraciones de la visión, cognición, soledad y capacidad funcional son barreras importantes para el uso de insulina. La mejoría en el control de glicemia con insulina mejora la calidad de vida, capacidad cognitiva, ánimo y capacidad funcional en los ancianos diabéticos que han tenido poca respuesta a hipoglucemiantes orales.

PARTICULARIDADES DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS EN LOS ANCIANOS

Muchas publicaciones han reportado una disminución de T3 libre, aumento de T3R con T4 que permanece estable. Sin embargo la interpretación de las pruebas tiroideas es algo controversial en los ancianos por la presencia de comorbilidad y polifarmacia que tiende a disminuir el T3 libre y aumentar T3R. Hay además evidencia actual que niveles altos de TSH y bajos de T4 se asocia a longevidad en humanos, probablemente debido a la disminución de la tasa metabólica que previene el metabolismo en los ancianos (23).

Hipertiroidismo

En un tercio de los ancianos el hipertiroidismo se presenta con síntomas vagos: pérdida de peso, apatía, taquicardia y disnea. Otras manifestaciones frecuentes son constipación, anorexia, atrofia muscular y debilidad, con letargia, inactividad y síntomas depresivos. Hipertiroidismo sub clínico es frecuente en los ancianos (3% a 8%) mujeres mayores de 70 años. Un nivel bajo de TSH aumenta tres veces el riesgo de fibrilación auricular y de fracturas de cadera y vertebrales, aumenta la masa ventricular izquierda, causa osteoporosis secundaria y problemas neuro-siquiátricos. El diagnóstico se confirma con un TSH bajo y elevado T4 libre y/o elevación de T3. Tirotoxicosis por T3 con T4 normal es más común en ancianos especialmente en pacientes con adenoma tóxico o bocio multinodular. La incidencia de bocio multinodular es de aproximadamente 90% en mujeres mayores de 70 años y más del 60% en hombres mayores de 80 años. Frecuentemente tienen aéreas funcionantes, por lo que la administración exógena de hormona para suprimir la actividad de estos nódulos, produce hipertiroidismo. Nódulos tiroideos solitarios en hombres mayores de 60 años tienen alta probabilidad de ser malignos.

Hipotiroidismo

Su prevalencia es casi del 5% y el hipotiroidismo sub clínico casi el 15% en ancianos (24). Se requiere un alto índice de sospecha para diagnosticarlo ya que la sintomatología de debilidad, fatiga, constipación, parestesias, sensación de frío, alteraciones de la marcha, se confunde y sugiere otras enfermedades (25). No es infrecuente que el motivo de consulta esté relacionado a pérdida de memoria, falta de concentración, alteración de lenguaje y alteración de la función viso – espacial simulando demencia. A pesar de la alta prevalencia

de la enfermedad no hay datos concretos de dosis de inicio. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible (25 µg/día e incluso 12,5 µg/día si se sospecha enfermedad cardíaca) y subir cada 4 a 6 semanas hasta normalizar nivel de TSH. Debe evitarse sobre medicar por el aumento de osteoporosis y exacerbación de enfermedades cardíacas (26). El manejo del hipotiroidismo subclínico es controversial. Solo se recomienda tratar pacientes sintomáticos, o con severa hiperlipemia y TSH mayor de 10 mIU/L (27).

OSTEOPOROSIS

El envejecimiento es el principal determinante de osteoporosis. Sobre el 30% de mujeres mayores de 80 años norteamericanas tiene osteoporosis y el 60% de esta población tendrá una fractura vertebral o de cadera antes de fallecer (28). El resultado de una fractura incluye un aumento de mortalidad, disminución de funcionalidad, aumento de necesidad de cuidado por pérdida de autonomía y dramática disminución de calidad de vida. El diagnóstico de osteoporosis en todas las edades se basa en el T score <- 2,5 obtenido de la masa mineral ósea medida por absorciometría de energía dual de rayos X (DXA) y/o la existencia de fracturas por pequeños traumas. La osteoporosis en hombres causa una significativa morbilidad y mortalidad, incluso en presencia de fractura no se estudia la densidad ósea ni se trata la osteoporosis.

Suplementación de Ca y vitamina D. Los ancianos no ingieren suficiente Ca y su absorción disminuye con la edad. Además la síntesis de vitamina D está muy disminuida por alteración funcional de la piel y la escasa exposición a luz solar. Hay suficiente evidencia que indica que una adecuada ingesta de Ca y vitamina D en ancianos, atenúa el hiperparatiroidismo secundario ayuda, a mantener la masa ósea y fuerza muscular y reduce el riesgo de fractura (29).

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Bifosfonatos. En general los estudios con bifosfonatos no han incluido un número importante de pacientes mayores de 75 años. En un análisis de la eficacia de Risedronato en mujeres mayores de 80 años con osteoporosis se demostró reducción del riesgo de fractura vertebral en un 81% al año sin efecto significativo en la prevención de fracturas no vertebrales (30). En un estudio de uso de ac. zolendronico anual en pacientes con fractura de cadera, demuestra que reduce en un 35% el riesgo de una nueva fractura. Adicionalmente se observó una disminución del 28% de mortalidad por todas las causas en los pacientes tratados (31). Un meta análisis reciente reportó una reducción del 10% de mortalidad en los pacientes que habían usado bifosfonatos (32) se postula un efecto cardíaco y vascular protector de estas drogas particularmente en los ancianos. Desde la aparición del primer reporte de fractura femoral atípica (fractura proximal de fémur con muy baja energía) en un paciente usuario por largo tiempo alendronato, se han efectuado decenas de publicaciones con miles de pacientes. Parece que las fracturas atípicas son poco comunes,

están relacionadas al uso prolongado de bifosfonatos (más de tres años) y que el riesgo disminuye rápidamente al suspender el uso de estas drogas.

Ranelato de estroncio. Dos estudios grandes de fase III (SOTI y TROPOS) demuestran que esta droga aumenta la densidad ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres mayores de 80 años, comparado con placebo. Este es el único medicamento con eficacia documentada anti fractura vertebral y no vertebral en mujeres mayores de 80 años desde el primer año de uso (33). Sin embargo hay que tener precaución en su uso. En marzo de 2012 el comité para productos de uso humano de la Agencia Médica Europea, recomendó que este producto no debería ser usado en pacientes que están temporalmente o permanentemente inmovilizados y se debe reevaluar su uso en pacientes en riesgo de tromboflebitis. En abril de este año recomienda evitar su uso en pacientes con historia de enfermedad isquémica cardíaca y en hipertensos que no están en control.

Osteoporosis en el hombre mayor. La sociedad americana de endocrinología publicó recientemente (junio 2012) sus guías de manejo de osteoporosis en hombres. Recomiendan evaluar a todos los mayores de 70 años usando DXA, medir niveles de vitamina D, testosterona además de los exámenes habituales. En las sugerencias de tratamiento vale la pena destacar el uso de denosumab para los pacientes recibiendo terapia de frenación gonadal por cáncer de próstata y el uso de testosterona en pacientes con osteopenia y testosterona sérica bajo 200 ng/dl en más de una determinación y si se acompaña de disminución de libido, fatiga, pérdida de vello corporal o bochornos. La testosterona debe suspenderse después de 3 a 6 meses si no hay mejoría de los síntomas (34).

HIPOGONADISMO DE INICIO TARDÍO EN EL HOMBRE

Es un síndrome clínico que se asocia a un déficit de testosterona plasmática en el anciano. A medida que se envejece hay una disminución gradual y progresiva de varias hormonas sexuales principalmente testosterona y dehidroepiandrosterona, debido probablemente a una menor respuesta testicular al estímulo gonadotrófico (35). De acuerdo al estudio longitudinal de Baltimore un 30% de hombres mayores de 80 años tienen un nivel de testosterona en el rango de hipogonadismo y un 50% tienen niveles bajos de testosterona libre.

La privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata se asocia a un aumento de resistencia a insulina, desarrollo de síndrome metabólico mal control de la glicemia y diabetes (36).

La disminución de testosterona relacionada al envejecimiento se asocia con un aumento de mortalidad por todas las causas. Khaw siguió 11.606 hombres, entre 40 y 70 años, por 10 años y encontró que niveles bajos de testosterona se asociaban a mayor mortalidad por

todas las causas, además del aumento de mortalidad cardio-vascular y por cáncer. Los hombres con los niveles más altos de testosterona tenían un 30% de menor mortalidad que los hombres con los niveles más bajos (37).

El síntoma más frecuente asociado a hipogonadismo tardío es la pérdida de libido. Otras manifestaciones incluyen disfunción eréctil, pérdida de erección matinal, disminución de masa muscular y fuerza, aumento de grasa corporal, osteoporosis, ginecomastia y disminución de capacidad cognitiva (38). La escala y cuestionario sintomatológico de déficit androgénico en el hombre mayor (ADAM) puede ser un marcador sensitivo de un estado de baja testosterona (83%), pero muy poco específico (39%) debido a la marcada variación interindividual entre el nivel de testosterona y la aparición de la sintomatología (Tabla 2). Además de la sintomatología, para hacer el diagnóstico se requiere niveles de testosterona total bajo, medidos entre las 7 y 11 AM. Niveles de testosterona mayores de 500 ng/dl no requieren sustitución y pacientes con niveles menores de 300 ng/dl habitualmente se benefician con el tratamiento (Tabla 3).

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DE TESTOSTERONA

En los últimos 30 años se han publicado muchos estudios pequeños y de corto plazo con varios efectos beneficiosos en la suplementación de testosterona.

TABLA 2. CUESTIONARIO ADAM

1) ¿Ha notado disminución de su libido o actitud sexual?
2) ¿Ha disminuido su energía?
3) ¿Ha disminuido su fuerza o resistencia?
4) ¿Ha perdido peso?
5) ¿Ha notado disminución en el gozo de vivir?
6) ¿Ha estado más triste o enojado?
7) ¿Son sus erecciones más débiles?
8) ¿Se ha deteriorado su capacidad de hacer deporte?
9) ¿Se queda dormido después de almorzar?
10) ¿Ha notado un deterioro reciente en su trabajo?

TABLA 3. PUNTOS PRÁCTICOS EN RELACIÓN A HIPOGONADISMO TARDÍO

- En promedio hay una disminución de 1% a 2% anual en el nivel de testosterona total al envejecer.
- Factores relacionados con enfermedades, uso de medicamentos, estilos de vida, estrés, pueden ser tan importantes como el envejecimiento en la disminución de testosterona, por lo que tratamientos alternativos al uso de testosterona deben tomarse en consideración.
- El diagnóstico de hipogonadismo requiere de dos niveles bajos de testosterona tomados en la mañana, además de la sintomatología compatible.
- El hipogonadismo se puede presentar a cualquier edad, y el tratamiento con testosterona puede ser beneficioso, pero requiere un cuidadoso monitoreo.

En ancianos frágiles (definido como un síndrome clínico caracterizado por baja de peso no intencional, sensación de debilidad, escasa actividad física y disminución de la velocidad de la marcha), la suplementación de testosterona produce un modesto aumento de fuerza muscular y mejoría en la marcha. No se ha demostrado beneficio en la prevención de caídas y fracturas. Tampoco se ha demostrado beneficio evidente en pacientes deprimidos ni cambios en la función cognitiva. En cambio si ha mostrado ser efectivo en mejorar la libido, bienestar general y ánimo, sin mejoría evidente en la función eréctil y satisfacción sexual (39). Se ha mostrado mejoría en los niveles de glicemia en ayunas, disminución de triglicéridos y disminución a la resistencia a la insulina.

EFFECTO COLATERALES POTENCIALES DEL USO DE TESTOSTERONA

No está indicado el reemplazo con testosterona en hombres con cáncer de mama o próstata. Tampoco se recomienda en pacientes con APE > 4 ng/dl, pacientes con síndrome de apnea de sueño severa o insuficiencia cardiaca. El efecto colateral más preocupante secundario al reemplazo fisiológico de testosterona proviene del Boston University Study. En este estudio 176 hombres con hipogonadismo y varias comorbilidades (diabetes, enfermedad cardio-vascular, hiperlipemia) fueron randomizados para recibir testosterona en gel o placebo por 6 meses, fue terminado prematuramente por el número de eventos cardiovasculares adversos en el grupo tratado. El artículo de testosterona en ancianos con movilidad limitada y numerosas comorbilidades, también terminó prematuramente por la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo tratado (40). En relación al crecimiento prostático los pocos estudios publicados reportaron solo un crecimiento comparable a pacientes con niveles normales de tes-

tosterona. En relación al cáncer de próstata, una extensiva revisión de la literatura publicado en 2007 no establece relación entre niveles de testosterona y cáncer de próstata (41). El suplemento de testosterona en ancianos, produce un aumento muy modesto en la fuerza muscular, densidad ósea y masa magra corporal acompañada de leves mejorías de capacidad funcional especialmente en los pacientes más

frágiles. El instituto de medicina de los EE.UU. publicó en 2004 que no hay suficiente evidencia para instituir tratamiento con testosterona en ancianos y recomiendan que la investigación futura debiera enfocarse en asegurar la eficacia de la testosterona en el tratamiento de la debilidad muscular, osteoporosis, disfunción sexual, deterioro cognitivo y depresión (42).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albala C, Vio F. Epidemiologic transition in Latin America: the case of Chile. *Public Health*, 1995; 109: 431-442.
2. Encuesta nacional de salud 2009-2010. MINSAL www.minsal.gob.cl
3. García C. Medicina geriátrica: Fundamentos de una especialidad diferente. *Rev.med.clin.condes-2009;20(2)*154-160.
4. Rosenfeld R. Andropausia o deficiencia androgenica en el adulto mayor. *Rev.med.clin.condes-2009;20(2)*161-165.
5. Salech F, Jara R, Michea L. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev.med.clin.condes-2012;23(1)*19-29.
6. Sanzana G. tratamiento de la diabetes en el paciente mayor. *Rev.med.clin.condes-2009;20(5)*635-638.
7. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev*. 1995; 16:686
8. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8:1.
9. Roubenoff R, Heymsfield S, Kehayias J, et al. Standardization of nomenclature of body composition in wight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:192-6.
10. Pompei P, Murphy JB, eds. *Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum in Geriatric Medicine*. 6th ed. New York: American Geriatrics Society; 2006.
11. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, et al. Growth hormone (GH)-releasing hormone- (1-29) twice daily reverses the decreases GH and insuline – like growth factor – I in old men. *J. Clin . Endocrinol Metab*. 1992;75:530.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Prevention Program Research Group. Redaction in the incidence of tipe 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. ACCORD. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J med*. 2008;358:2545-2559.
14. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
16. Araki A, Iimuro S, Sakurai T et al. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Long-term multiple risk interventions in Japanese elderly diabetes patients. The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial-study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(Suppl1); 7-17.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012 (Position statement). *Diabetes care* 2012;35 (suppl.1)511-563.
18. United States Department of Veterans Affairs. DA/DOD clinical practice guidelines: Management of Diabetes Mellitus in primary care, 2010 ([hptt://www.health quality.va.gov/diabetes_mellitus.asp](http://www.health.quality.va.gov/diabetes_mellitus.asp)).
19. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro L, Rodriguez Manas, et al. European Diabetes Working Party for older people clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2011;37;(suppl, 3) 527-538.
20. Kirkman M, Briscoe V, Clark N, et al. Diabetes in Older Adults: A consensus report. *J Am Ger Soc* 2012,60:2342-2356.
21. Reza M, Tailor CD, Towse K, et al. insuline improves well-being for selected elderly type 2 diabetes subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:201-207.
22. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Cin Endocrinol Metab*. 1993;77:1130-4.
23. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotrophin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1251-4.
24. Canaries GL, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
25. Doucet J, Trivalle C, Chassagna P, et al. does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J. Am. Geriat Soc*. 1994;42(9)984-6.
26. MacDermott MT, Haugen BR, Lezotte DC, et al. management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of

hypothyroid patients. *Thyroid* 2001;11(8):757-64.

27. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;(10):4591-9.

28. Gehlbach SH, Avrunin JS, Puleo E, et al. Fracture risk and antiresorptive medication use in older woman in the USA. *Osteoporosis International* 2007; 18:805-810.

29. Boonen S, Vanderschuen D, Haentjens et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. A clinical update. *Journal of Internal Medicine* 2006;259:539-552.

30. Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic woman aged 80 and older: implications for the use of anti resorptive agents in the old and the oldest old. *J of Am Geriatr Soc.* 2004;52:1832-1839.

31. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner J, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-809.

32. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid JR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):1006-14.

33. Seeman et al. vertebral and no vertebral fracture incidence in patients > 80 of age following strontium ranelate treatment. 2006;21:1113-1120.

34. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Clinical Practice Guideline: Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. . *J Clin Endocrinol Metab.* June 2012,97(6):1802-1822.

35. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.

36. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006 Feb 1; 106 (3): 581-588.

37. Kahw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due all causes, cardiovascular disease and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.

38. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, et al. Frailty and the aging male. *Aging Male* 2005;8:135-40.

39. Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:20-8.

40. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;336:109-22.

41. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2007;34:555-63.

42. Liverman CT, Blazer Dg. Testosterone and aging: clinical research directions. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press;2004 .

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



ANTIDEPRESIVOS PARA EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO



JING ZHUANG, XIANDING WANG, LIANGZHI XU, TAIXIANG WU, DEYING KANG

Cómo citar la revisión: Zhuang J, Wang X, Xu L, Wu T, Kang D. Antidepresivos para el síndrome de ovario poliquístico. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD008575. DOI: 10.1002/14651858.CD008575

RESUMEN

Antecedentes

La prevalencia de depresión en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es alta; un estudio ha revelado que supera en cuatro veces la de las pacientes sin SOPQ. Por lo tanto, es importante la evaluación sistemática de la efectividad y la seguridad de los antidepresivos para las pacientes con SOPQ.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de los antidepresivos en cuanto al tratamiento de la depresión y otros síntomas en pacientes con SOPQ.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos desde su inicio hasta junio de 2012: el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos Menstruales y Subfertilidad (Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y Chinese National Knowledge Infrastructure, el metaRegister of Controlled Trials (controlled-trials.com), el National Institute of Health Clinical Trials register (clinicaltrials.gov) y en el portal de búsqueda de la World Health Organization International Trials Registry Platform (www.who.int/trialsearch/Default.aspx).

Criterios de selección

Sólo se incluyeron en la revisión los ensayos controlados aleatorios (ECA) que estudiaban la efectividad y la seguridad de los antidepresivos en pacientes con SOPQ.

Obtención y análisis de los datos

La calidad metodológica de los ensayos fue evaluada de forma independiente por dos revisores, de forma paralela a la extracción de datos. El riesgo de sesgo en los estudios incluidos se evaluó en seis dominios: 1. generación de secuencia; 2. ocultación de la asignación; 3. cegamiento de los participantes, personal y evaluadores de resultados; 4. completitud de los datos de resultado; 5. informe selectivo de los resultados; 6. otras fuentes potenciales de sesgo.

Resultados principales

No se encontraron estudios que informaran ninguno de los resultados primarios de la revisión (puntuaciones de la depresión y del trastorno del estado de ánimo relacionado, calidad de vida y eventos adversos). Sólo un estudio con 16 mujeres era elegible para la inclusión. Este estudio comparó sibutramina versus fluoxetina en pacientes con SOPQ, e informó sólo resultados endócrinos y metabólicos. Estuvo poco claro si las participantes tenían problemas psicológicos al inicio. No se hallaron

diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los resultados medidos.

Conclusiones de los autores

No existen pruebas sobre la efectividad y la seguridad de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión y otros síntomas en pacientes con SOPQ.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Efecto de los antidepresivos para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico

La prevalencia de depresión en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es alta; un estudio ha revelado que supera en cuatro veces la de las pacientes sin SOPQ. Por lo tanto, es importante la evaluación sistemática de la efectividad y la seguridad de antidepresivos en pacientes con SOPQ. No se hallaron pruebas que apoyen el uso o el no uso de los antidepresivos en pacientes con SOPQ, con o sin depresión. Deberían llevarse a cabo ensayos controlados aleatorios bien diseñados y bien realizados con doble cegamiento.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



EJERCICIOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS



TRACEY E HOWE, BEVERLEY SHEA, LESLEY J DAWSON, FIONA DOWNIE, ANN MURRAY, CRAIG ROSS, ROBIN T HARBOUR, LYNN M CALDWELL, GISELA CREED

Cómo citar la revisión: Howe T, Shea B, Dawson L, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour R, Caldwell L, Creed G. Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 7. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333

RESUMEN

Antecedentes

La osteoporosis es una enfermedad que produce un riesgo elevado de fracturas esqueléticas debido a una reducción en la densidad del tejido óseo. Habitualmente el tratamiento de la osteoporosis incluye el uso de agentes farmacológicos. En general se considera que el desuso (períodos prolongados de inactividad) y la disminución de la carga sobre el esqueleto promueven la reducción de la masa ósea, mientras que la carga mecánica lograda a través del ejercicio aumenta la masa ósea.

Objetivos

Examinar la efectividad de las intervenciones con ejercicios en la prevención de la pérdida ósea y las fracturas en pacientes posmenopáusicas.

Estrategia de búsqueda

Durante la actualización de esta revisión se actualizó la estrategia original de búsqueda al buscar hasta diciembre de 2010 en las bases de datos electrónicas siguientes: Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades Musculoesqueléticas (Cochrane Musculoskeletal Group); Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (Cochrane Library, 2010, número 12); MEDLINE; EMBASE;

HealthSTAR; Sports Discus; CINAHL; PEDro; Web of Science; Controlled Clinical Trials; y AMED. Se intentó identificar otros estudios mediante el contacto con expertos, y a través de las búsquedas en las listas de referencias y en los registros de ensayos.

Criterios de selección

Todos los ensayos controlados con asignación aleatoria (ECAs) que cumplieron con los criterios de inclusión predeterminados.

Obtención y análisis de los datos

Pares de miembros del equipo de revisión extrajeron los datos y evaluaron la calidad del ensayo mediante formularios predeterminados. Para los resultados dicotómicos (fracturas) se calcularon los cocientes de riesgos (CR) mediante un modelo de efectos fijos. Para los datos continuos se calcularon las diferencias de medias (DM) del cambio con respecto al valor inicial. Cuando hubo heterogeneidad (determinada por la estadística I²) se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados principales

Cuarenta y tres ECAs (27 nuevos en esta actualización) con 4 320 participantes cumplieron los criterios de inclusión. Las intervenciones con el tipo de ejercicio más efectivo sobre la densidad mineral ósea (DMO) para el cuello del fémur parecen ser los ejercicios de fuerza intensa

sin peso como el entrenamiento progresivo de fuerza de resistencia para los miembros inferiores (DM 1,03; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,24 a 1,82). Las intervenciones más efectivas para la DMO de la columna fueron los programas de ejercicios de combinación (DM 3,22; IC del 95%: 1,80 a 4,64) en comparación con los grupos control. Las fracturas y las caídas se informaron como eventos adversos en algunos estudios. No hubo efectos sobre la cantidad de fracturas (odds ratio [OR] 0,61; IC del 95%: 0,23 a 1,64). En general la calidad del informe de los estudios en los metanálisis fue deficiente, particularmente en las áreas de generación de la secuencia, la ocultación de la asignación, el cegamiento y las pérdidas durante el seguimiento.

Conclusiones de los autores

Estos resultados indican un efecto significativo relativamente pequeño pero posiblemente importante de los ejercicios sobre la densidad ósea en comparación con los grupos control. El ejercicio tiene la posibilidad de ser una manera segura y efectiva de evitar la pérdida ósea en las pacientes posmenopáusicas.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Este resumen de una revisión Cochrane presenta lo que se conoce a partir de los estudios de investigación sobre el efecto del ejercicio sobre la masa ósea en las pacientes posmenopáusicas.

La revisión muestra que en las pacientes posmenopáusicas

- El ejercicio mejorará ligeramente la densidad mineral ósea.
- El ejercicio disminuirá ligeramente las posibilidades de tener una fractura.

Estos resultados podrían haber ocurrido por casualidad.

¿Qué es la osteoporosis y el ejercicio?

El hueso es una parte viva y creciente del cuerpo. A lo largo de la vida,

crecen nuevas células óseas y las células óseas viejas se descomponen para dar lugar al hueso nuevo, más fuerte. Cuando se presenta osteoporosis, el hueso viejo se descompone más rápido de lo que el hueso nuevo puede reemplazarlo. Por este motivo, los huesos pierden los minerales (como el calcio). Este hecho hace los huesos más débiles y más propensos a romperse incluso después de una lesión menor, como un pequeño tumbo o caída.

Habitualmente las intervenciones con ejercicios son las que someten a estrés o cargan mecánicamente los huesos (cuando los huesos soportan el peso del cuerpo o cuando existe resistencia al movimiento por ejemplo al utilizar pesos) e incluyen ejercicios aeróbicos, el entrenamiento con fuerza, caminata y tai chi.

La mejor estimación de lo que les sucede a las pacientes posmenopáusicas con el ejercicio

Densidad mineral ósea de la columna

Las personas que realizan ejercicios presentan como promedio una pérdida ósea 0,85% menor que las que no se ejercitan.

Las personas que realizan combinaciones de tipos de ejercicios presentan como promedio una pérdida ósea 3,2% menor que las que no se ejercitan.

Densidad mineral ósea de la cadera

Las personas que realizan ejercicios presentan como promedio una pérdida ósea 1,03% menor que las que no se ejercitan.

Las personas que se ejercitaron con entrenamiento con fuerza presentaron como promedio una pérdida ósea 1,03% menor.

Fracturas

Cuatro mujeres menos de 100 que se ejercitaron presentaron una fractura. (Diferencia absoluta 4%).

Siete mujeres de 100 que se ejercitaron presentaron una fractura.

Once mujeres de 100 que no se ejercitaron presentaron una fractura.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



ESTATINAS PARA LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO QUE NO INTENTAN ACTIVAMENTE CONCEBIR



AMIT D RAVAL, TAMARA HUNTER, BRONWYN STUCKEY, ROGER J HART

Cómo citar la revisión: Raval A, Hunter T, Stuckey B, Hart R. Estatinas para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no intentan activamente concebir. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 10. Art. No.: CD008565. DOI: 10.1002/14651858.CD008565

RESUMEN

Antecedentes

Las estatinas, como agentes hipolipemiantes con acciones pleiotrópicas, probablemente no sólo mejoran la dislipidemia asociada con el síndrome de ovario poliquístico sino que también pueden ejercer otros efectos beneficiosos metabólicos y endocrinos.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) que no intentan activamente concebir.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos (desde su inicio hasta la semana 1, julio 2011): Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos Menstruales y Subfertilidad (Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE y CINAHL. Se buscaron estudios adicionales de forma manual en las actas de congresos relevantes y en las referencias de los artículos identificados. También se estableció contacto con expertos en busca de estudios adicionales en curso.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon una estatina versus placebo o estatina en combinación con otro fármaco versus otro fármaco solo en mujeres con SOPQ.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión realizaron la recopilación de datos y el análisis de forma independiente.

Resultados principales

Cuatro ensayos cumplieron los criterios para la inclusión. Los estudios incluyeron 244 mujeres con SOPQ que recibieron 12 semanas o seis semanas de tratamiento. Dos ensayos (184 mujeres asignadas al azar) estudiaron los efectos de la simvastatina y dos ensayos (60 mujeres asignadas al azar) estudiaron los efectos de la atorvastatina. No hubo pruebas convincentes de que las estatinas mejoraran la regularidad menstrual, la tasa de ovulación espontánea, el hirsutismo o el acné, solas o en combinación con los anticonceptivos orales (ACO) combinados. No hubo efectos significativos sobre el índice de masa corporal (IMC). Las estatinas fueron eficaces en la reducción de los niveles de testosterona (nmol/l) (diferencia de medias [DM] -0,90; IC del 95%: -1,18 a -0,62; $p < 0,00001$; tres ECA, 105 mujeres) cuando se utiliza-

ron solas o con los ACO. Las estatinas también mejoraron el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos pero no tuvieron efectos significativos sobre los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la insulina en ayunas ni sobre la evaluación en el modelo homeostático (HOMA) de resistencia a la insulina. No se informaron eventos adversos graves en ninguno de los estudios incluidos.

Conclusiones de los autores

Aunque las estatinas mejoran los perfiles de los lípidos y reducen los niveles de testosterona en las mujeres con SOPQ, no existen pruebas de que las estatinas mejoren la reanudación de la regularidad menstrual o la ovulación espontánea, ni que exista una mejoría del hirsutismo o el acné. Se necesitan estudios de investigación adicionales con tamaños de muestra grandes y ECA bien diseñados para evaluar los resultados clínicos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Estatinas para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) pueden presentar períodos irregulares, crecimiento excesivo de vello (hirsutismo) y acné (granos). Los niveles altos de andrógenos séricos (hormona masculina) son una de las características principales del SOPQ. No hay pruebas convincentes a partir de esta revisión de que las estatinas mejoren la regularidad menstrual, la tasa de ovulación espontánea, el hirsutismo ni el acné, solas o en combinación con los anticonceptivos orales combinados. Tampoco hay pruebas convincentes de que las estatinas tengan un efecto beneficioso sobre el hirsutismo o el acné (granos) asociados con el SOPQ. En las mujeres con SOPQ, las estatinas son eficaces para reducir los niveles de andrógeno sérico y de colesterol malo (LDL), pero las estatinas no son eficaces para reducir la insulina en ayunas ni la resistencia a la insulina. No hay pruebas convincentes disponibles sobre el uso a largo plazo de las estatinas (solas o en combinación) Para el tratamiento del SOPQ.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2013 NÚMERO 5 ISSN 1745-9990



RITUXIMAB PARA LA OFTALMOPATÍA ASOCIADA A LA TIROIDES



NEDA MINAKARAN, DANIEL G EZRA

Cómo citar la revisión: Minakaran N, Ezra D. Rituximab para la oftalmopatía asociada a la tiroides. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD009226. DOI: 10.1002/14651858.CD009226

RESUMEN

Antecedentes

La oftalmopatía asociada a la tiroides (OAT) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves y afecta hasta el 50% de los pacientes, con una gran repercusión sobre la calidad de vida. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano / murino dirigido a la CD20, una proteína transmembrana expresada en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros, pero no en las células madre, los linfocitos pro-B ni las células del plasma. Trabajos preliminares han mostrado que al bloquear el receptor CD20 en los linfocitos B con rituximab se afecta el curso clínico de la OAT al reducir la inflamación y el grado de proptosis.

Objetivos

El objetivo de esta revisión fue examinar la efectividad y la seguridad del rituximab en el tratamiento de la OAT.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en CENTRAL (que contiene el Registro de ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos de los Ojos y la Visión [Cochrane Eyes and Vision Group]) (The Cochrane Library 2013, número 3), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process y Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE, (enero de 1950 hasta abril de 2013), EMBASE (enero de 1980 hasta abril de 2013), Latin American

and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) (enero de 1982 hasta abril de 2013), OpenGrey (System for Information on Grey Literature in Europe) (www.opengrey.eu/), el metaRegister of Controlled Trials (mRCT) (www.controlled-trials.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), la WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictpr/search/en) y el EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu). En las búsquedas electrónicas de los ensayos no se impusieron restricciones de fecha ni idioma. La última búsqueda en bases de datos electrónicas se realizó el 15 de abril de 2013. Se realizaron búsquedas manuales de referencias de artículos de revisión y se utilizó el Science Citation Index para identificar estudios adicionales que citan ensayos. Se estableció contacto con los investigadores principales de los ensayos pertinentes en ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP para obtener información y datos de ensayos clínicos hasta ahora inéditos. Se estableció contacto con los expertos en el área para obtener ensayos en curso. Se estableció contacto con los fabricantes de rituximab para obtener detalles de cualquier ensayo patrocinado.

Criterios de selección

Se buscaron ensayos controlados aleatorios (ECA) del tratamiento con rituximab por infusión intravenosa para el tratamiento de los pacientes con OAT, comparado con placebo o tratamiento con glucocorticoides intravenosos.

Obtención y análisis de los datos

Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes, así como los informes completos de los estudios potencialmente relevantes. En cada estadio, se compararon los resultados y los desacuerdos se resolvieron mediante debate.

Resultados principales

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión. Hay tres estudios en curso que podrían cumplir con los criterios de inclusión una vez publicados y, por lo tanto, incluirse en las actualizaciones futuras de esta revisión.

Conclusiones de los autores

Actualmente no hay pruebas suficientes para apoyar la administración de rituximab en los pacientes con OAT. Se necesitan ECA grandes que investiguen rituximab versus placebo o corticosteroides en pacientes con OAT activo para hacer valoraciones adecuadas sobre la eficacia y la seguridad de este tratamiento nuevo para esta enfermedad.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Rituximab para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea

La enfermedad ocular tiroidea afecta al 50% de los pacientes con la enfermedad de Graves, una afección autoinmune. Los síntomas incluyen dolor, enrojecimiento, tumefacción y protrusión (proptosis) del ojo, visión doble y en los casos graves, reducción de la visión. Actualmente las opciones de tratamiento incluyen esteroides y radioterapia, pero las recaídas son frecuentes. La cirugía se reserva para los casos graves. El rituximab es una medicación administrada por infusión intravenosa que ha mostrado efectos beneficiosos en pacientes con otras afecciones autoinmunes como la artritis reumatoide. Esta revisión se diseñó para investigar si el rituximab es eficaz y seguro como una opción de tratamiento para los pacientes con enfermedad ocular tiroidea. Hay una falta de pruebas de ensayos controlados aleatorios para apoyar la administración de rituximab en la enfermedad ocular tiroidea. Es necesario realizar estudios rigurosos que analicen pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa y que comparen el tratamiento con rituximab con esteroides o placebo para responder esta pregunta.

Viñeta Histórica:

TIROIDES Y BOCIO: EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y SUS GRANDES PERSONAJES... DESAULT, KOCHER

DR. FRANCISCO PIZARRO I. (1)

1. Departamento de Anestesiología. Clínica las Condes.

El bocio son muy frecuentes, comprometen tanto a los seres humanos como a los animales, sobre todo animales de crianza (ovinos y bovinos) como también a algunas aves, peces de agua dulce y anfibios. El bocio se distribuye ampliamente en el planeta y no solamente en las regiones montañosas, como se planteó en un comienzo. La falta de yodo es uno de los factores determinantes de su aparición, sin embargo no es el único. La existencia de bocios ha sido descrita hace miles de años, pero sin entender su origen, ya que la glándula tiroidea fue descrita solo en el renacimiento y su función no fue totalmente esclarecida hasta finales del siglo XIX y principios del XX. El bocio fue tratado de distintas formas, sin embargo es el tratamiento quirúrgico que lleva establecido un poco más de 100 años.

HISTORIA DE LA ANATOMÍA DEL TIROIDES

La primera descripción del tiroides la realizó Galeno en disección de animales, sin embargo, hubo de transcurrir hasta el Renacimiento, en la Escuela de Padua (año 1490), para que los anatomistas de la época, ayudados por Leonardo da Vinci, y luego de haber obtenido permiso para la disección de una treintena de cadáveres a través de una bula del Papa Julio II; realizaran diagramas y dibujos que son considerados como la primera representación anatómica del tiroides en el hombre, bajo el nombre de glándulas laríngeas. Estos dibujos estuvieron perdidos por siglos y fueron redescubiertos a finales del siglo XIX.

Es así como se atribuye la primera descripción del tiroides a Andrés Vesalio (1514-1564), quien con la ayuda de un discípulo Tiziano (Johannes Stephanus de Calcar) publica en 1543 su obra *De Humani Corporis Fabrica*, donde describe dos glándulas laríngeas, sin atribuirles una función

mayor que la de ser parte del sistema linfático y lubricación de la tráquea. Bartolomeo Eustachio (1510-1574) afinó la descripción, sin embargo sus estudios serían publicados mucho más tarde por Giovanni Maria Lancisi (*Tablas Anatómicas*, 1714). Recién en el año 1600 Julius Casserius, profesor anatomista italiano, describe el istmo del tiroides, que no había sido descrito por sus predecesores.

Finalmente, casi medio siglo más tarde, el médico anatomista inglés Thomas Wharton (1614-1673) le asigna a esta glándula su nombre actual. El nombre proviene de su parecido con el escudo con forma de mariposa que utilizaban los guerreros griegos (thyreos). La última modificación mayor a la descripción de la anatomía del tiroides la introdujo Pierre Lalouette (1711-1792), quien describe el lóbulo piramidal que lleva su nombre.

Desde que fue descrita en el renacimiento, su funcionamiento y su rol como glándula endocrina se mantuvo desconocida y numerosas funciones le fueron atribuidas, como que servía simplemente de relleno en los vacíos del cuello, que tenía un rol estético, especialmente en las mujeres, así como en algún momento autores como Vesalio y Vercellone le atribuyeron la función de lubricar la tráquea y el tracto digestivo respectivamente.

Sólo a finales del siglo XVII se postula una función secretora, aunque poco precisa, de la glándula tiroidea. Lalouette y Von Haller (médico, anatomista y botánico Suizo), postulan que la tiroides es un órgano secretor desprovisto de canales excretorios, como el timo y el bazo. Durante el siglo XVIII, la función del tiroides permaneció sin ser develada. Autores como Caleb Hillier Parry (médico inglés 1755-1822) plantearon que era

un reservorio vascular que impedía la congestión del cerebro y describió la enfermedad de Basedow como de origen tiroidea.

Durante el siglo XIX Bichat y Magendie declaran que el rol de la glándula tiroidea permanece aún desconocido y solo a fines del siglo XIX el misterio de la función del tiroides se comienza a elucidar.

Así como los médicos y anatomistas contribuyeron al conocimiento del tiroides los cirujanos de la época ayudaron en forma importante a mejorar el conocimiento que hasta entonces se tenía del funcionamiento de esta glándula. Es así como Sir Astley Cooper (cirujano inglés, 1768-1841), notó la aparición de problemas en animales luego de la tiroidectomía. Moritz Schiff (fisiólogo alemán 1823-1896) realizó tiroidectomías en perros y cobayos que dieron como resultado la muerte de los animales. Sin embargo, al repetir estos experimentos, pero trasplantando el tiroides al peritoneo se impedía la muerte, lo que fue confirmado por el cirujano austriaco Anton Von Eiselsbeg (1860-1939).

Luego de la aparición de la anestesia general y la asepsia, que permiten el desarrollo de la cirugía del tiroides, los cirujanos observan que los pacientes sometidos a tiroidectomías sufrían graves alteraciones: Paul von Sick (1863-1900, cirujano alemán) reporta la aparición de cambios conductuales importantes en un paciente sometido a una tiroidectomía total, sin embargo no se pudo establecer el mecanismo de daño. Más tarde los cirujanos suizos Jacques Louis Reverdin y Theodor Emil Kocher, quienes hacia 1870 tenían una gran casuística para la época de cirugía de bocio, reportaron el mixedema postoperatorio y como lo describió Kocher, una *caquexia strumipriva* que observó en la mayoría de los pacientes sometidos a tiroidectomía total, aunque no así en los pacientes en que la extirpación de la glándula era parcial. Sin embargo, la causa de esta alteración no fue esclarecida.

En los años que siguieron a estas observaciones se realizaron algunos notables descubrimientos: es así como sir Víctor Horsley y George Murray reportan en forma independiente que la administración de extractos de tiroides produce una disminución del mixedema postoperatorio (1892). Adolf Magnus-Levy y Eugen Baumann en 1895 apoyan las observaciones de Kocher que el extracto de tiroides es rico en yodo y describieron un compuesto orgánico que fue llamado tiroiodina. Este descubrimiento determinó un desarrollo en la investigación hasta que en 1915 Edward Calvin Kendall (1878-1972) aísla la tiroxina. En 1950 se le concedió el Premio Nobel de Medicina, por sus descubrimientos en torno a las hormonas de la corteza suprarrenal. Luego la tiroxina será sintetizada en 1927 por los químicos Charles Harington y George Barger. El mismo año, el profesor David M. Lyon ensayó la hormona en sus pacientes del Hospital Real de Edimburgo.

HISTORIA DE LA CIRUGÍA DEL TIROIDES

El tratamiento quirúrgico de los bocios y del tiroides ha aparecido, como veremos a continuación, tardíamente. No obstante, se ha afirma-

do erróneamente que se habrían practicado tiroidectomías en los faraones o posteriormente por el mítico Abulcasis (936-1013). O también, se le dio crédito a Aulo Cornelio Celsus de haber practicado cirugía sobre el tiroides.

Los primeros reportes descriptivos aparecen en el siglo XII, en la escuela de Salerno, donde se propone la introducción, con la ayuda de fierros incandescentes a través de pequeñas incisiones en la piel, de hilos empapados en sustancias causticas que hacían disminuir el tamaño de la tiroidea afectada de bocio. En 1646 en escritos publicados en Alemania, Wilhelm Fabricius Hildanus (1560-1634) hace un reporte de un caso de un médico en Ginebra que opera a una niña de 10 años de un bocio. La paciente fallece en la mesa de operaciones y el médico es llevado a prisión, sin embargo no hay ningún registro de la técnica utilizada.

Lorenz Heister (1683-1758), cirujano y anatomista alemán, en su tratado *Dissertatio inauguralis medica et chirurgica de tumoribus cysticis singularibus* publicado en 1744, describe tres técnicas de manejar quirúrgicamente los bocios: La "ligadura" del bocio si este es pediculado; el "corte", en uno o más segmentos; y la "cauterización", técnicas que sin embargo podrían dar lugar a la muerte por hemorragia. Técnicas similares fueron propuestas posteriormente por el médico francés François-Emmanuel Fodéré (1764-1835).

El primer registro fidedigno de una tiroidectomía, si bien fue parcial, data del año 1791, y fue hecha por otro cirujano francés, **Pierre Joseph Desault** (1744-1795). Su hazaña, sin embargo, estuvo condenada al olvido por décadas.

Más tarde, a principios del siglo XIX, la ligadura de las arterias tiroideas era la técnica que más se utilizaba. En 1821 Johan August Wilhem Hedenus (1793-1849) reporta 6 casos de bocio operados con esta técnica, igualmente utilizada por William Blizard (1743-1825), Henry Earle (1789-1823), Aston Key (1793-1849). Sin embargo, algunos cirujanos emularían el ejemplo de Desault. Es el caso de Joseph Henry Green (1791-1863), pero el paciente murió víctima de una infección 15 días más tarde. La mayoría de las tiroidectomías realizadas en esa época (menos de una decena) fallecieron en el postoperatorio, por lo que en 1850 la academia de medicina desaconseja formalmente esta cirugía.

Con la aparición de la anestesia y la asepsia la cirugía del tiroides despegó, numerosos cirujanos comienzan a operar bocios Just Lucas-Championnière (1843-1913) en Francia, Richard von Volkman (1830-1889) en Alemania, Theodor Bilroth (1829-1894) en Austria, Timothy Holmes (1825-1907) en Inglaterra. Las complicaciones peri operatorias eran frecuentes: infección, hemorragia y asfixia.

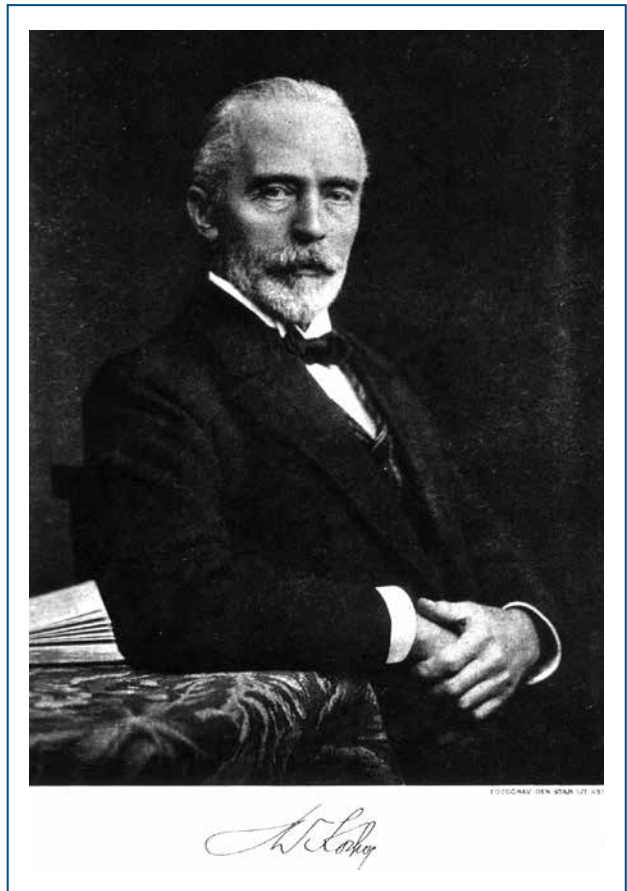
En Europa central el bocio en esa época era endémico, es por esto que los cirujanos que ejercían en esta región estaban particularmente interesados en este tema. En Suiza, Félix Heusser (1817-1875) lleva a cabo 35 tiroidectomías entre 1842 y 1859 con solamente 4 fallecidos,

lo cual es todo un acontecimiento para la época. Operaba ayudado por su hijo y su mujer, que le administraba la anestesia. Georg Albert Lücke (1829-1894), jefe de Kocher en Berna, realiza 10 tiroidectomías entre 1865 y 1872. Las series eran escasas en 1877: cuando Kocher reanuda el trabajo de su predecesor, los casos operados en el mundo desde 1850 eran 146.

Es sin duda **Emil Theodor Kocher (1841-1917)** quien es el verdadero pionero de la cirugía tiroidea, desde que asume funciones como jefe de servicio de la Clínica Universitaria Quirúrgica de Berna, en 1872. Durante sus dos primeros años realiza 9 enucleaciones de nódulos, 2 marsupializaciones de quistes y 2 tiroidectomías totales. Sin embargo 2 (16%) pacientes fallecen de infección. Es destacable que ninguno de hemorragia, debido a su técnica prolija y su minuciosa hemostasia. En los años siguientes se dedica a mejorar la técnica, las vías de abordaje, incluso desarrolla una pinza hemostática que lleva su nombre y se utiliza hasta nuestros días. Además describe las maniobras para evitar la hemorragia controlando las arterias, y cómo aislar los nervios laríngeos recurrentes para extirpar tiroides más profundos. En 1883 publica 101 cirugías de tiroides con 13 fallecidos (13%). En 1901 había realizado 2000 tiroidectomías y la mortalidad había caído al 0,18%. A la fecha de su muerte en 1917, en su servicio se habían realizado 7052 tiroidectomías, tres cuartas partes de éstas por él mismo. Si bien no se conocían las paratiroides, tenía pocos casos de tetania postoperatoria,



Pierre Joseph Desault (1744-1795). Cirujano y anatomista francés quien realiza la primera cirugía reglada de tiroides.



Emil Theodor Kocher (1841-1917). Cirujano suizo que desarrolló la cirugía del tiroides, lo que le valió el premio Nobel de medicina en 1909.

producto de su delicada disección. Su trabajo fue recompensado y en 1909 se le otorga el premio Nobel, que le fue entregado por el profesor Karl Mörner, quien en esa oportunidad declara: *"En la cirugía de tiroides, Kocher ocupa una posición de liderazgo. Sólo hay que recordar que en la actualidad hay miles de pacientes que han recuperado su salud gracias a la intervención que les hizo. Un número aún mayor le debe indirectamente, el mismo reconocimiento. Kocher fue un pionero que es de gran importancia para la ciencia médica y el bienestar de la humanidad que sufre"*.

Después de él, la cirugía de tiroides ha evolucionado muy poco, salvo que su mortalidad es prácticamente cero. Actualmente los escasos fallecimientos se deban probablemente a hematomas compresivos mal manejados en el postoperatorio inmediato. Puede destacarse por último que las indicaciones han cambiado y que la tiroidectomía total es más corriente en la actualidad, el mejor conocimiento de la función de la paratiroides ha permitido disminuir la morbilidad de la cirugía y que ciertas innovaciones técnicas han aportado y otras son por ahora discutibles.

Cabe destacar aparte a **Pierre Joseph Desault (1744-1795)**, como lo relata la cronología, el primer cirujano en realizar una tiroidectomía reglada, dado que su historia es interesante. Nació en Haute-Saône,

cerca de la frontera con Suiza, aprendió anatomía y cirugía en el hospital de Belfort, trasladándose a París en 1764 a la edad de 20 años, enseñó anatomía, fue nombrado profesor de la "École pratique", miembro del colegio de cirugía en 1776, cirujano jefe del Hospital de la Charité en 1782 y posteriormente del Hospital de Hôtel-Dieu en 1788. Durante la revolución se abocó totalmente a la cirugía y fue elegido miembro del Comité de Salud Militar en 1792, a pesar de esto el 28 de mayo de 1793 fue detenido en calidad de sospechoso, y liberado gracias a la intercesión de una cincuentena de médicos que elevaron una solicitud de liberación al diputado de la Convención Nacional Antoine-François Fourcroy. Desault tuvo un enorme prestigio en su época, como cirujano y profesor impartía clases con la disección de cadáveres y no solo con la ayuda de ilustraciones o figuras de cera. Contribuyó al desarrollo de la anatomía quirúrgica, desarrolló técnicas y diseñó instrumentos para el tratamiento de fracturas y de la litiasis renal y vesical. En el Hôtel-Dieu a menudo pernoctaba para poder atender las urgencias, puede considerarse uno de los padres de la cirugía de trauma. Así como también innovó en la educación clínica, planteando un método de enseñanza como las residencias médicas

100 años antes que Halsted en EE.UU. Iniciaba a las 7 am con paso de visita, 10 am curaciones, 12 am clases y disección de cadáveres por la tarde. En 1795 se le encargó asistir al hijo de Luis XVI (ya fallecido), en la prisión del Temple, donde más tarde fallece. Solo con días de diferencia Desault fallece, se especuló que habría sido envenenado por oponerse a actuar en contra del Delfín, sin embargo su autopsia no reveló presencia de veneno en su cuerpo.

Desault no realizó publicaciones y su obra fue dada a conocer por sus discípulos. Xavier Bichat cuando Desault muere, publica el cuarto volumen del *Journal de Chirurgie* que recoge observaciones de su maestro referente al tratamiento de fracturas y cirugía vascular. Entre los años 1798 y 1799 edita las *Oeuvres chirurgicales ou Exposé de la doctrine et de la pratique* de P. J. Desault.

Fraçois Chopart escribe en 1780 el *Traité Des Maladies Chirurgicales Et Des Opérations Qui Leur Convient* (Tratado de enfermedades quirúrgicas y las operaciones que le corresponden), donde se exponen las técnicas propuestas por Desault.

*Quisiera testimoniar mi agradecimiento al **Profesor Jean-Paul Chigot**, Servicio de Cirugía General Hospital de la Pitié - Salpêtrière Paris Francia, por su apoyo y aporte de datos hicieron posible este artículo.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pecker André. La Médecine à Paris du XIII^e a XX^e siècle, Editions Hervas 1990
 Chigot JP. La thyroïde et le goitres à travers les âges en Histoire des sciences médicales 2008
 -Kendall EC. The isolation in crystalline form of the compound which occurs in the thyroid: its clinical nature and physiological activity. JAMA 1915; 64: 2042
 -Harrington CR. Thyroxine III. Constitution and synthesis of thyroxine.

Biochem J 1927: 21: 169
 -Kendall EC, Osterberg AE. The chemical identification of thyroxin. J Biol Chem. 1919; 40: 265-334
 -Kendall EC. Isolation of the Iodine Compound Which Occurs in the Thyroid. J Biol Chem. 1919; 39. 125-147
 -Sir Charles Harington and the structure of thyroxine. Mayo Clin Proc. 1964 Aug;39:553-9.

DIEGO RODRÍGUEZ DE SILVA Y VELÁSQUEZ (1599-1660)



"Las Meninas" 1656



Diego Rodríguez de Silva y Velásquez (Sevilla 1599-Madrid 1660), conocido como Diego Velásquez, fue un pintor barroco, considerado uno de los máximos exponentes de la pintura española y universal.

Inició sus actividades como pintor en Sevilla y a los 24 años (1623) se estableció en Madrid donde fue nombrado pintor del rey Felipe IV. Cuatro años más tarde fue ascendido a pintor de cámara, el cargo más

importante de los pintores de la corte, a lo que se dedicó el resto de su vida. Retrataba al rey y a su familia, y pintaba otros cuadros dedicados a decorar las mansiones reales.

Pintó unas 120 obras, y su reconocimiento se produjo tardíamente hacia 1850, coincidiendo con los impresionistas franceses, para los que fue un referente.

De su primera época se consideran obras maestra la "*Vieja friendo huevos*" de 1618, y "*El Aguador de Sevilla de 1620*".

El Siglo de Oro español fue muy prolífico, en arquitectura, literatura y pintura. En ese periodo aparecieron en las cortes los bufones. Aparecieron enanos, locos y niños palaciegos, que pululaban por los palacios para divertimento de la nobleza. Sus retratos han aparecido en las pinturas de Coello, Moro y Velásquez. El ejemplo más cercano y conocido por todos está en el cuadro de *Las Meninas* de 1656, que es el representado en la portada de nuestra Revista. Hemos elegido esta pintura por la probable patología endocrinológica de su personaje central, Margarita de Austria.

En este maravilloso cuadro se sirvió del reflejo de los reyes en el espejo para descubrir ingeniosamente lo que estaba pintando.

La composición se articula repitiendo la forma y las proporciones en los dos tríos principales. Por un lado

Velásquez, Agustina y Margarita, y por el otro Isabel, Maribarbola y Nicolasito.

Al centro Margarita de Austria. Se supone que la infanta padecía de pubertad precoz, que conjuntamente con baja talla, simétrica y proporcional, forma parte del Síndrome de Albright, o displasia fibrosa poliostótica. Puede haber también falla de otras glándulas endocrinas con hipertiroidismo, trastornos paratiroideos e hipofisarios. En las *facies*, los ojos y la frente son prominentes como en la infanta y tiene telarquia como pubertad precoz.

En el cuadro aparecen además en su extremo derecho inferior, Maribarbola, portadora de acondroplasia e hidrocefalia y Nicolasito un enano de 14 años en el retrato. Ambos vivían en palacio, llegando a ser ayudantes de cámara, cargos internos bastante importantes. Se cree que Velásquez incluyó a estos dos personajes para que no destacara el mal que sufría la protagonista del cuadro, la princesa Margarita de Austria. El pintor Velásquez aparece también en el extremo superior izquierdo con sus pinceles. Margarita de Austria murió a temprana edad, ya casada con el rey de Austria.

En el espejo reflejado se adivinan los Reyes Felipe IV y su esposa Mariana.

Este cuadro, como la mayoría de estas pinturas reales, se encuentra en el Museo del Prado de Madrid.

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de diversas enfermedades. Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes.

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica Las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el Internacional Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor, en letra Times New Roman, cuerpo 12, espacio simple.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a) El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido el trabajo.
- b) El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c) El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d) El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e) Key words de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

Las tablas: Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

Las figuras: Formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

Los dibujos y gráficos deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

Las fotos: Formato jpg o tiff, a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

Las referencias bibliográficas deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto por el sistema Vancouver. Por lo tanto cada referencia debe especificar:

- a) Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b) Título del trabajo.
- c) Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d) Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.
- e) **No más de 30 referencias bibliográficas.**

En caso de trabajo original: artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

Introducción: que exprese claramente el propósito del estudio.

Material Métodos: describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

Resultados que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

Discusión de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas.

Conclusiones estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250, Las Condes, Santiago-Chile. Email: jarriagada@clinicalascondes.cl y/o editorejecutivorm@clc.cl

Bienvenido FreeStyle InsuLinx



Un sistema que recomienda dosis de insulina... y no solo números

¡Eso es progreso!

Recomienda dosis precisas* de insulina en base a los valores de glicemia y esquema del paciente

Posee una calculadora de bolo prandial basada en la tecnología de la bomba de insulina



CLAD01330



FreeStyle

InsuLinx

Sistema de monitoreo de glucosa en sangre

*Referencia: Data on file / Datos archivados
Abbott Diabetes Care Inc.
Para diagnósticos in vitro únicamente

FreeStyle y otras marcas comerciales son
marcas registradas por Abbott Diabetes Care Inc. en varias jurisdicciones



PREMIO HENRI NESTLE — 2013 —

Nestlé y la Sociedad Chilena de Nutrición,
Bromatología y Toxicología, invitan por noveno
año a la comunidad científica a participar en el
premio HENRI NESTLE.

REQUISITOS PARA PARTICIPAR:

Presentar un trabajo de investigación científica en materias de nutrición, salud, bienestar y/o tecnología de los alimentos realizado en Chile y publicado en una revista científica nacional o internacional que cuente con comité editorial.

La fecha de publicación de los trabajos debe ser entre el 1 de Julio de 2012 y el 30 de Junio de 2013.

Período de Postulación: Entre el 1 de Agosto y el 30 de Septiembre de 2013.

PREMIOS:

PREMIO A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

\$2.500.000

(Dos millones, quinientos mil pesos)

PREMIO A LA TECNOLOGÍA EN ALIMENTOS:

\$2.500.000

(Dos millones, quinientos mil pesos)

RECEPCIÓN DE TRABAJOS:

- www.nestlé.cl
- www.sochinut.cl
- Sociedad Chilena de Nutrición,
Bromatología y Toxicología.
La Concepción 81- Of. 1307, Providencia.
Lunes a Viernes de 10 a 12 horas.



Nestlé

Good Food, Good Life