

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

El constante avance de los conocimientos médicos, obliga a la permanente actualización de las conductas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en la práctica asistencial. Por ello resulta invaluable la experiencia de los expertos, para el establecimiento de normas y pautas relevantes para la toma de decisiones en distintos actos médicos.

Por este motivo, la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, (FASEN) decidió abocarse a la elaboración de Guías para el Diagnóstico y Tratamiento sobre situaciones particulares de la patología endocrinológica.

Es así, que desde el año 2005, FASEN ha organizado, en forma bianual, reuniones de consenso, convocando a especialistas de todo el país, destacados por su conocimiento y trayectoria, con el objetivo de elaborar recomendaciones sobre diferentes aspectos conflictivos de la endocrinología.

En esta oportunidad, el 3º Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas se desarrolló los días 28, 29 y 30 de agosto de 2009 en la localidad de Open Door, Bs. As.

La Coordinación General estuvo a cargo de los Dres. Oscar Levalle y Eduardo Pusiol, quienes seleccionaron las temáticas a discutir y orientaron a los diferentes coordinadores de módulos en la mecánica de trabajo previo y durante la reunión, así como en la elaboración y corrección de cada informe final.

En el presente consenso se desarrollaron temas relacionados con las áreas de Tiroides (Coordinadora: Dra. María del Carmen Silva Croome), Diabetes (Coordinador: Dr. Isaac Sinay), Suprarrenal (Coordinadores: Dres. Oscar Bruno y Reinaldo Gómez) e Infantojuvenil (Coordinador: Dr. Hugo Boquete) con la participación de reconocidos especialistas argentinos en cada uno de los temas seleccionados.

La Comisión Directiva de FASEN y los Coordinadores desean agradecer profundamente la inestimable y desinteresada colaboración de los colegas, quienes han hecho posible este documento. Del mismo modo, desean hacer público el profundo reconocimiento a la industria farmacéutica que permitió solventar los gastos originados en esta reunión.

Finalmente nuestro agradecimiento a la Dra. Claudia Sedlinsky, quien se encargó de coordinar todos los aspectos de organización y logística y sin cuya colaboración, la reunión no hubiese podido desarrollarse adecuadamente.

Esperamos, que el presente documento cumpla con el objetivo de brindar una adecuada fuente de consulta a los profesionales dedicados al estudio y tratamiento de las patologías endocrinas.

Hugo R. Boquete
Presidente
Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología
(FASEN)

APOYO A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Colaboración de Oro:

Química Montpellier S.A.

Colaboraciones de Plata:

Merck-Serono S.A.

Productos Roche S.A.Q. e I.

Pfizer S.R.L.

BioSidus

GlaxoSmithKline Argentina

Agradecimientos:

Eli-Lilly Interamérica Inc.

Abbot Laboratories Argentina S.A.



S U M A R I O

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

Introducción y agradecimientos		3
Diabetes	Mesa 1: Hipoglucemia en diabetes: diagnóstico, definición, tratamiento. ASTRID LIBMAN, GUILLERMO MARCUCCI, RICARDO MILEO VAGLIO, SILVIA SAAVEDRA	4
	Mesa 2: Objetivo glucémico en diabetes tipo 2 GUILLERMO ALZUETA, GUILLERMO DIEUZEIDE, MABEL GRAFFIGNA, JORGE WAITMAN	8
	Mesa 3: Segundo escalón farmacológico en diabetes tipo 2 JOSÉ COSTA GIL, CRISTINA FAINGOLD, SILVIA LAPERTOSA, EMILIO NADER	15
	Disfunción Tiroidea subclínica. Disfunción Tiroidea y Amiodarona	Mesa 1: Hipotiroidismo subclínico GRACIELA ALCARAZ, CARMEN CABEZÓN, RICARDO PARMA, EDUARDO PUSIOL
	Mesa 2: Hipertiroidismo subclínico PAULA MERESHIAN, LILIANA BERGOGLIO, GABRIELA BRENTA, ANA MARÍA ORLANDI	25
	Mesa 3: Disfunción tiroidea y amiodarona ANA FADEL, ALICIA GAUNA, JORGE REZZÓNICO, M. DEL C. SILVA CROOME	32
Endocrinología Pediátrica	Mesa 1: Biosimilares de hormona de crecimiento: estado actual CRISTINA BAZÁN, MARTA CIACCIO, ANA KESSELMAN, SILVIA MARTÍN, ALDO MIGLIETTA	38
	Mesa 2: Criptorquidia: controversias diagnósticas y terapéuticas actuales SILVIA GOTTLIEB, MARTHA SUÁREZ, MIRTA STIVEL, ELISA VAIANI	45
	Mesa 3: Hipotiroidismo congénito: pesquisa, confirmación y seguimiento GUSTAVO BORRAJO, GABRIEL FIDELEFF, VIVIANA HERZOVICH, GRACIELA TESTA	50
Patología Suprarrenal	Mesa 1: Incidentaloma suprarrenal RAÚL CHERVIN, JORGE HERRERA, ARIEL JURI, ESTHER PARDES, MARÍA E. SURRACO	55
	Mesa 2: Insuficiencia suprarrenal SUSANA BELLI, JAVIER HERRERA, GABRIEL ISAAC, CARLOS SANZ	65
	Mesa 3: Hiperplasia Adrenal Congénita en Adolescentes y Adultos LILIANA ALBA, LÍA COLOMBI, GRACIELA A. DE CROSS, SUSANA LEIDERMAN, TITANIA PASQUALINI	71
RAEM Informa		75
Reglamento de Publicaciones		79

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

DIABETES

Coordinadores Generales: *Oscar A. Levalle – Eduardo Pusiol*

Coordinador: *Isaac Sinay*

Panel de Expertos:

Guillermo Alzueta (Balcarce, Bs. As.)

Astrid Libman (Rosario)

José Costa Gil (La Plata)

Guillermo Marcucci (Mendoza)

Guillermo Dieuzeide (Chacabuco, Bs. As.)

Ricardo Mileo Vaglio (San Luis)

Cristina Faingold (Bs. As.)

Emilio Nader (Tucumán)

Mabel Graffigna (Bs. As.)

Silvia Saavedra (Salta)

Silvia Lapetosa (Corrientes)

Jorge Waitman (Córdoba)

Mesa 1: Hipoglucemia en Diabetes: Diagnóstico, Definición, Tratamiento

Astrid Libman, Guillermo Marcucci, Ricardo Mileo Vaglio, Silvia Saavedra (en representación del Panel de Expertos)

A. Fisiopatología de la Hipoglucemia, consecuencias metabólicas, neurohormonales y cardiovasculares.

La hipoglucemia es una realidad frecuente en la vida de los diabéticos tipo 1 y de los tipo 2 sin reserva pancreática, el 10% de sus controles glucémicos son inferiores a 50 mg%. La incidencia de hipoglucemias sintomáticas es de dos por semana y la de hipoglucemias graves y temporalmente invalidantes, de un episodio por año. Las hipoglucemias graves son responsables del 2-4% de las muertes en diabéticos tipo 1⁽¹⁾.

Toda hipoglucemia en pacientes con diabetes se produce por un aumento relativo o absoluto de Insulina y/o de fallas en la contrarregulación.

En Diabéticos tipo 2 de corta evolución la respuesta contrarreguladora está conservada y, de hecho, la incidencia de hipoglucemias es mucho menor que en los tipo 1.

Con el correr de la evolución de la diabetes (Péptido C no detectable) el comportamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 es semejante al de los diabéticos tipo 1⁽¹⁾.

Los umbrales de respuesta contrarreguladora son reproducibles para las personas no diabéticas pero pueden cambiar en individuos con diabetes. Así un control glucémico estrecho desciende el umbral de respuesta en diabéticos 1 y representa un factor de riesgo de hipoglucemia asociada a falla autonómica (HAAF). Por otro lado, individuos con diabetes descompensada pueden presentar disparo contrarregulador con niveles de glucemia en rango normal⁽¹⁾. La hipoglucemia asociada a falla autonómica es un trastorno funcional y no estructural, que no está asociado con la polineuropatía autonómica, aunque la presencia de ésta la empeora.

En diabéticos tipo 1 dentro de los 5 años de evolución,

Conflicto de interés: Isaac Sinay: Miembro del Advisory Board Latino Americano de Merck Sharp & Dhome -Miembro del Advisory Board Latino Americano de GlaxoSmithKline -Miembro del Steering Committee de Navigator (Novartis) -Asesoría Científica de Servier -Actividades Docentes en Química Montpellier

el incremento de glucagón en respuesta a la hipoglucemia no se produce. Esto no está bien caracterizado pero pareciera obedecer a un defecto de señalización asociado al déficit endógeno de Insulina (disminución de la Insulina intracélula Beta).

La hiperinsulinemia farmacológica, exógena o endógena (por secretagogos) cancela la supresión fisiológica de la secreción de insulina ante la hipoglucemia. Por otra parte, la falta de respuesta del glucagón anula el aumento contrarregulador de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática.

El compromiso catecolaminérgico se produce dentro de los 10 años de evolución de la DM 1 y anula el efecto sobre la sensibilidad insulínica y sobre la gluconeogénesis hepática y renal, y la glucogenólisis hepática.

Múltiples son los impactos cardíacos de la hipoglucemia. En diabéticos descompensados, un rápido descenso de la glucemia del orden de 100 mg en 60 min puede originar, aún dentro del rango de normalidad, dolor anginoso, aumento del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno e incremento en la liberación de catecolaminas con igual tasa de incidencia y características que para una hipoglucemia ⁽²⁾.

Se han reportado arritmias como bradicardia sinusal, arritmia ventricular extrasistólica y trastornos en la repolarización ventricular asociados a episodios de hipoglucemia. Además, está fuertemente verificada la asociación de hipoglucemias y del consecuente incremento catecolaminérgico, con prolongación del intervalo QT que puede ser prevenida con el uso de β bloqueantes y que podría asociarse con la ocurrencia de "muerte súbita" y del síndrome de "muerte en la cama" ⁽³⁾.

En conclusión

Con variaciones relacionadas con el tipo de diabetes, con el tiempo de evolución y con la habitualidad glucémica, las 3 principales respuestas fisiológicas contrarreguladoras de la hipoglucemia se encuentran comprometidas: supresión de insulina, aumento de glucagón y de catecolaminas. Esto representa la base fisiopatológica que explica la mayor frecuencia y gravedad de las hipoglucemias en sujetos con diabetes y su implicancia en la inducción de trastornos cardíacos potencialmente mortales.

B. Factores causales y factores de riesgo en diabetes tipo 2

Se recomienda

Una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo y de los factores causales de hipoglucemia en todo paciente diabético con terapéuticas que incrementen el nivel circulante de insulina.

En menos de la mitad de los casos los episodios de hipoglucemia reconocen un factor causal. Estos factores causales o precipitantes se acompañan de un exceso absoluto o relativo de insulina, ya sea exógena (inyectada) o

endógena (secretada bajo el estímulo de, por ejemplo, una sulfonilurea). Algunas de estas situaciones son:

- 1.- administración de una dosis excesiva (o no apropiada), de insulina o hipoglucemiantes orales (más sulfonilureas que meglitinidas), por error del paciente, error terapéutico, o por voluntad del paciente (hipoglucemias facticias, tentativa de suicidio, ⁽¹⁾
- 2.- disminución del aporte externo de glucosa (supresión de una comida, ayuno más o menos prolongado, alteraciones del vaciamiento gástrico, malabsorción intestinal) ⁽¹⁾
- 3.- reducción de la producción endógena de glucosa (ingesta de alcohol, hipocorticismos) ⁽¹⁾
- 4.- aumento de utilización de glucosa, como por ej. durante el ejercicio o el amamantamiento ⁽¹⁾
- 5.- aumento de la sensibilidad a la insulina (después de la actividad física, luego del descenso de peso, tras la mejoría del control glucémico, durante el tratamiento con insulinosensibilizadores) ⁽¹⁾
- 6.- alteraciones en la farmacocinética de la insulina (variaciones en sitio y/o profundidad de la inyección, presencia de anticuerpos, insuficiencia renal o hepática) o de los hipoglucemiantes orales (interacciones medicamentosas, insuficiencia renal) ⁽¹⁾

Entre los **factores de riesgo** asociados al incremento de episodios de hipoglucemia se encuentran

- el tratamiento farmacológico de la diabetes (Insulina, Sulfonilureas, meglitinidas) ^(4,6)
- el control glucémico estricto (niveles de HbA1c en el intervalo normal) ^(4,6)
- la edad avanzada (> 65 años) ^(6,8)
- mayor duración de la diabetes ^(5,6)
- los antecedentes de hipoglucemias graves y recurrentes ⁽¹⁾
- alteración en la percepción de las hipoglucemias
- la insulino-dependencia absoluta ⁽¹⁾
- el embarazo
- el alcoholismo
- la pertenencia a clases sociales más bajas
- estilo de vida irregular (trabajadores con turnos rotantes)
- el uso indistinto de diferentes drogas hipoglucemiantes, aunque pertenezcan a la misma clase farmacológica
- medicación concomitante (bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos [propranolol], IECAs, quinolonas, pentamidina) o polimedición ⁽⁸⁾
- la insuficiencia hepática y/o renal ⁽⁸⁾
- alteraciones en el metabolismo hepático de las SU (genotipos "metabolizadores lentos" de la CYP2C9 7)
- Insuficiencia primaria de hormonas de contrarregulación (hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal, déficit de hormona de crecimiento)

- Hipotiroidismo

C. Hipoglucemia severa

Se recomienda

Entrenamiento del equipo médico para tratamiento adecuado en internación

Considerar la toma de medidas preventivas con la evidencia de hipoglucemia, cuando el monitoreo está cercano a 70 mg/dl

Instrucción del paciente y sus familiares (automonitoreo, síntomas, factores causales y tratamiento)

Reconocimiento y consideración de factores de riesgos mencionados

Educar al paciente para realizar ajustes paulatinos en las dosis de insulina de acuerdo a los niveles de automonitoreo y a algoritmos

Tener la opción en el uso de Análogos lentos y rápidos en reemplazo de otras insulinas y el uso de bombas de Infusión continua.

Uso de monitoreo continuo de la glucosa (tiempo real) en los casos necesarios y cuando esté disponible

Monitoreo frecuente en situaciones especiales (ejercicios, salidas, conducción de vehículo)

Metas glucémicas adaptadas a las necesidades individuales.

Elevar el nivel glucémico en el período que sigue al episodio

Accesibilidad permanente al equipo de salud.

Definición:

Es el evento sintomático que requiere ayuda externa y tratamiento con glucosa EV o glucagón intramuscular o subcutáneo y es confirmado por una determinación de glucosa en sangre <50 mg dl (< 2.8 mmol l-1) ⁽¹⁰⁾.

Las Hipoglucemias nocturnas, representan la mitad de los episodios de hipoglucemias severas y esto es particularmente peligroso ya que los síntomas de alarma están embotados o ausentes durante el sueño.

Riesgos o consecuencias de hipoglucemia:

El riesgo de hipoglucemias severas pareciera ser mayor en niños y adolescentes que en adultos con una prevalencia superior a 85,7 episodios por 100 pacientes/año

Los episodios hipoglucémicos en niños son más profundos y prolongados ⁽⁹⁾.

Entre un 2 y 4% de muertes en pacientes con diabetes tipo 1 pueden ser atribuidos a episodios de hipoglucemias severas

La Hipoglucemia Severa asociada al tratamiento con sulfonilureas es fatal en 1.4–10% de los casos y requiere internaciones prolongadas ⁽¹¹⁾. Es conocido que el riesgo de hipoglucemias lleva al médico ⁽¹⁰⁾ y al paciente a ajustar los niveles de glucemia por encima de aquellos valores establecidos como óptimos para la prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares, lo que limita el logro de los objetivos establecidos.

Otras consecuencias en niños y adultos podrían ser ⁽¹¹⁾:

- Disminución de las habilidades motoras
- Convulsiones
- Trastornos en la memoria
- Deterioro cognitivo
- Arritmias cardíacas potencialmente fatales
- Isquemia cerebral y miocárdica
- Muerte

Prevención de Hipoglucemias severas

El antecedente de exposición a hipoglucemias induce y mantiene la falla en la contrarregulación y la no percepción de las mismas, por lo que se debe poner énfasis en minimizar estos episodios.

Tratamiento de Hipoglucemias severas ⁽⁶⁾

- Internación del paciente. Considerar comorbilidades: enfermedad cardiovascular, demencia y complicaciones de la diabetes.
- Manejo de vía aérea, mantener respiración y circulación del paciente crítico
- Fluidos parenterales
- Glucosa Intravenosa (25 g), luego infusión continua
- Glucagón endovenoso o subcutáneo (el glucagón es mucho menos usado en pacientes con diabetes tipo 2 dado que no sólo estimula la glucogénesis sino también la secreción de insulina)
- Los casos producidos por una sulfonilurea, pueden ser prolongados y requieren mantener el tratamiento
- Alimentación frecuente no bien sea posible, no usar la vía digestiva para el tratamiento de la hipoglucemia cuando el paciente toma inhibidores de la alfa glicocilasa
- Reducción del objetivo glucémico durante un tiempo ulterior al episodio

D. Impacto de las hipoglucemias en el paciente internado.

Su Prevención

Recomendaciones

Para evitar la hipoglucemia y lograr el manejo adecuado de la hiperglucemia del paciente internado, recomendamos ⁽¹⁶⁾:

1. *mantener objetivos de glucemia en 140 mg/dl,*
2. *iniciar insulino terapia intensificada cuando la glucemia es > 180 mg/dl. (paciente crítico)*

En sala común el objetivo glucémico es el mismo pero la insulino terapia es subcutánea, en forma de basal, bolos prandiales y correcciones.

Debe abandonarse el uso de las terapias basadas en Escalas Móviles.

Temas de seguridad en el paciente internado:

1. *educación del personal hospitalario en el uso de la Insulina*

2. *precaución en la interpretación de los resultados de la glucemia capilar en pacientes con anemia, policitemia, bipoperfusión y algunas medicaciones que potencialmente alteran los resultados de estas pruebas.*

El control glucémico inadecuado es un marcador de mal pronóstico para el paciente internado y está asociado a la calidad del cuidado médico

La prevalencia de hipoglucemia en pacientes internados es de 12 al 18%, y aproximadamente el 5% se consideran severas.

Se debe tener en cuenta que la insulina es una de las cinco medicaciones asociadas a error terapéutico grave^(12, 13) y el uso de Insulina basal incrementa 2,5 veces el riesgo de hipoglucemias.

El riesgo de mortalidad intrahospitalaria se incrementa en 85% por cada día en que el paciente presenta hipoglucemia, y también se asocia con la intensidad de la misma y determina su pronóstico al año del alta (la tasa de mortalidad se duplica).

Además, cabe aclarar que existen diferencias entre las hipoglucemias espontáneas y las que resultan del tratamiento intrahospitalario con insulina. La hipoglucemia espontánea se asocia a mayor tasa de mortalidad (18.4%), que la asociada al tratamiento (10.4%) que no difirió con la mortalidad de los pacientes que no presentaron Hipoglucemia.

Se plantea la duda si este incremento en la mortalidad es un efecto directo de la hipoglucemia o de la gravedad de la enfermedad de base.

La evaluación de la evidencia más reciente muestra que la insulino terapia intensificada en pacientes críticos no disminuye la mortalidad de estos pacientes, excepto en los posquirúrgicos⁽¹⁵⁾. La insulino terapia intensificada incrementó 6 veces el riesgo de hipoglucemia, pero no pudo demostrarse un vínculo causal entre hipoglucemia y mortalidad⁽¹⁴⁾.

Bibliografía

- 1) **Cryer P, Davis S, Shamooh H.** Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912, 2003
- 2) **Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V.** Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia. A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 26:1485-1489, 2003
- 3) **Gill G, Woodward A, Casson I, Weston P.** Cardiac Arrhythmia and Nocturnal Hypoglycemia in type 1 Diabetes – The “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia* 52:42-45, 2009
- 4) **Wright A, Cull C, Macleod K, Holman R,** for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diab Complicat* 20:395–401, 2006
- 5) **UK Hypoglycaemia Study Group.** Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50:1140–1147, 2007
- 6) **Amiel S, Dixon T, Mann R, Jameson K.** Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diab Med* 25:245–254, 2008
- 7) **Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts E, El-Din J, Brockmüller J, Kirchheiner J.** Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 60:103–106, 2005
- 8) **Shorr R, Wayne M, Ray A, Daugherty J, Griffin M.** Incidence and Risk Factors for Serious Hypoglycemia in Older Persons Using Insulin or Sulfonylureas. *Arch Intern Med* 157:1681-1686, 1997
- 9) **Shalitin S, Moshe P.** *Diabetes Care*, volume 31, supplement 2, February 2008
- 10) **Holstein A, Egberts E.** Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:405–14, 2003
- 11) **Perlmute L, y col.** Glycemic control and Hypoglycemia Is the loser the winner? *Diabetes Care* Vol 31, number 10, Oct 2008
- 12) **Cohen M y col.** Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Health Risk Manag* 18:16-27, 1998
- 13) **Wexler D, y col.** prevalence of Hyper-and Hypoglycaemia among inpatient with diabetes. *Diabetes Care* 30:367-369, 2007
- 14) Intensive versus conventional Glucose control in Critically Ill Patients. NICE SUGAR STUDY. *N Engl J Med* 360:1283-97, 2009
- 15) **Griesdale D, y col.** Intensive Insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta analysis including Nice Sugar Study Data. *CMAJ* 180:821-827, 2009
- 16) **Moghissi E, y col.** American Association of Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*,32:1119-1131, 2009

Mesa 2:
Objetivo Glucémico en Diabetes Tipo 2:
(HbA1c, Glucemia Plasmática en Ayunas, Glucemia Posprandial, Excursión Glucémica)

Guillermo Alzueta, Guillermo Dieuzeide, Mabel Graffigna, Jorge Waitman (en representación del Panel de Expertos)

1) Si sólo disponemos de glucemia plasmática en ayunas, ¿cuál es la deseable para evitar complicaciones macro y microangiopáticas e hipoglucemias?

La glucemia plasmática en ayunas es aún una herramienta útil para el diagnóstico de diabetes y un predictor independiente de riesgo de enfermedad micro y macrovascular en población diabética y no diabética.

Se sugiere mantener el valor de glucemia plasmática en ayunas menor o igual a 100 mg/dl ya que a partir de ese valor aumenta sustancialmente el riesgo de macro y microangiopatía.

Se recomienda mantener el valor de glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 70 mg/dl para evitar el riesgo de hipoglucemias.

Niveles elevados de glucemia en pacientes diabéticos se asocian con complicaciones microangiopáticas (retina, riñón y nervios periféricos) y aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La glucemia plasmática en ayunas (GPA) es uno de los criterios para efectuar el diagnóstico de DM. Ella es una medida de la habilidad de cada individuo para regular los niveles sanguíneos de glucosa en ausencia de ingesta dietaria de la misma. Es necesario determinar la GPA por lo menos en dos ocasiones antes de establecer el diagnóstico de diabetes.

Como resultado de importantes estudios observacionales epidemiológicos, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera un valor de GPA ≥ 126 mg/dl para el diagnóstico de diabetes, asumiendo que este es el umbral glucémico que separa personas con alto y bajo riesgo de complicaciones microvasculares diabéticas⁽¹⁾.

La retinopatía es la complicación microvascular más específica de la diabetes. Tres estudios epidemiológicos determinaron cual era el valor de corte de glucemia por encima del cuál su prevalencia aumentaba drásticamente. Los estudios evaluados fueron: una población egipcia (n=1018) con un valor de corte de glucemia de 129 mg/dl, indios Pima (n=960) con 123 mg/dl y una población del NHANES III (n=2821) con 121 mg/dl. (Fig. 1)

Si bien los estudios clásicos citados planteaban un umbral de riesgo para retinopatía de 126 mg/dl, nuevos

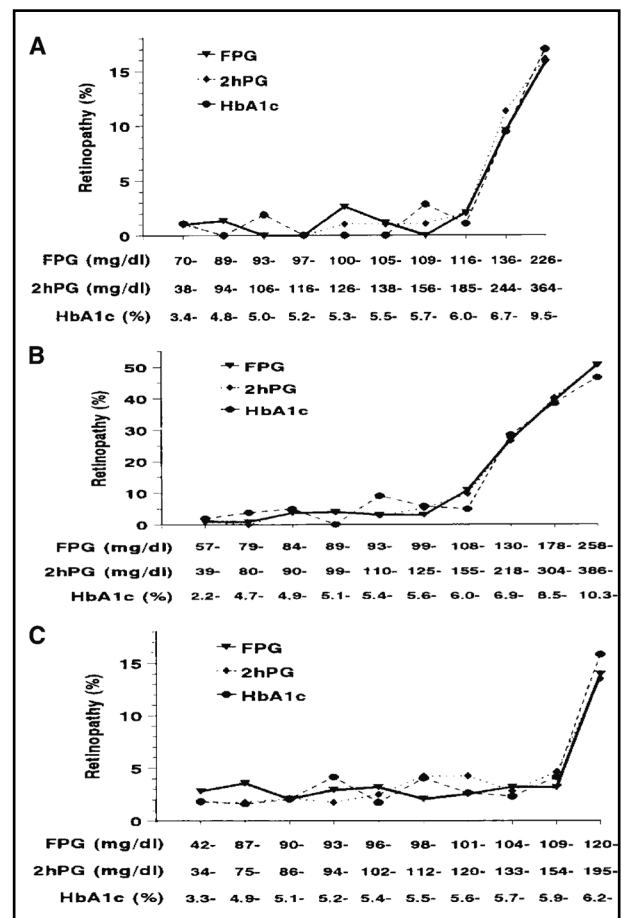


Figura 1- Prevalencia de retinopatía por deciles de distribución de GPA, GPP y HbA1C en indios Pima (A), egipcios (B) y participantes de 40 a 74 años en NHA- NES III (C) (1)

estudios de cohorte mostraron que no existe una clara evidencia de un umbral glucémico para el desarrollo de la misma sino que habría una relación continua entre la GPA y prevalencia de retinopatía.

Estos estudios, utilizando fotografías retinales de múltiples campos encontraron una prevalencia de retinopatía

Conflicto de interés: Jorge Waitman: ha dado clases para laboratorios: GlaxoSmithKline, Craveri y Servier

del 7 a 13% en individuos diabéticos y no diabéticos con glucemias menores a 100 mg/dl, lo que sugiere que los estudios previos habrían subdiagnosticado retinopatía en una magnitud 2-5 veces menor con respecto a los actuales⁽²⁾.

Los individuos con diabetes tipo 2 tienen un riesgo 2-4 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular que los individuos no diabéticos y ésto se relacionaría con el grado de hiperglucemia.

En individuos sanos generalmente los niveles de glucemia no sobrepasan los 100 mg/dl. Por lo tanto, es importante determinar el valor de la misma a partir del cual aumenta el riesgo de ECV en esta población.

Un metanálisis efectuado por Coutinho y col.⁽³⁾ sobre 6 estudios que evaluaron 23604 individuos no diabéticos seguidos durante un promedio de 12,4 años, observó que aquellos con glucemias más altas tenían más riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. Comparando el grupo con GPA de 75mg/dl vs. el de 110 mg/dl, éste último mostró un aumento del 33% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares.

Otro metanálisis realizado por Levitan y col.⁽⁴⁾, observó que en individuos no diabéticos, valores más elevados de glucemia producirían mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Se evaluaron 9 estudios con un total de 13815 participantes que fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su glucemia de ayuno (66-90 mg/dl vs. 97-130 mg/dl), con un seguimiento entre 6 y 20 años y con el desarrollo de 643 eventos cardiovasculares. Comparando ambas categorías de glucemia, el RR de desarrollar enfermedad cardiovascular fue de 1,27 en aquellos individuos con glucemias más elevadas. Valores de GPA a partir de 100 mg/dl se asociaron con mayor riesgo cardiovascular. (Fig. 2)

Por lo tanto, el nivel de glucemia aún en el rango no diabético, sería un marcador de riesgo significativo para el desarrollo futuro de ECV.

La hipoglucemia inducida por el tratamiento es el factor limitante en el manejo de la glucemia en la diabetes. Ésta causa morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con diabetes tipo I y en muchas con diabetes tipo

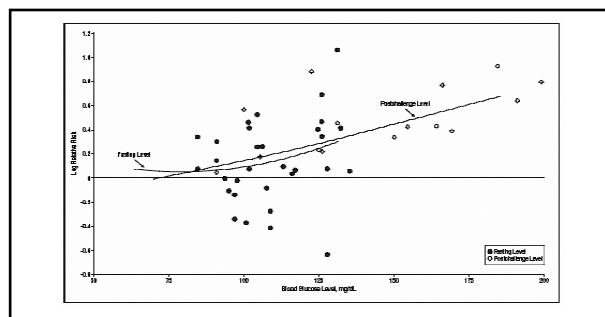


Figura 2- Relación dosis-respuesta de enfermedad cardiovascular con niveles de glucemia de ayuno y posprandial

II avanzada, siendo a veces fatal. También altera las defensas contra subsiguientes hipoglucemias y se opone al mantenimiento de la euglucemia.

En individuos con diabetes, la hipoglucemia es el resultado de la relación entre el exceso relativo o absoluto de insulina y la alteración de las defensas fisiológicas contra el descenso de las concentraciones plasmáticas de glucosa.

El ADA Workgroup on Hypoglycemia recomienda que los pacientes diabéticos tratados con drogas estén alertados sobre el desarrollo de hipoglucemias con concentraciones plasmáticas de glucosa de 70 mg/dl o menos⁽⁵⁾.

Este valor es el límite inferior del rango de glucemia postabsortiva y el umbral para la activación de mecanismos contrarregulatorios fisiológicos de glucemia en no diabéticos. Además, es mayor que los niveles de glucemia requeridos para producir síntomas de hipoglucemia (aprox. 55 mg/dl) o para alterar la función cerebral en no diabéticos. Sin embargo, personas con diabetes mal controlada, a veces tienen síntomas con niveles de glucemia mayores. Por lo tanto, el valor de corte de 70 mg/dl de glucemia, generalmente le da tiempo al paciente para realizar alguna acción para prevenir un episodio de hipoglucemia sintomática.

En la Tabla 1 pueden observarse los objetivos de tratamiento de acuerdo a diferentes Guías de manejo de Diabetes

	HbA1c (%)	GPP mg/dl)	GPA (mg/dl)
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos	≤ 6,5	< 140	< 110
Asociación Americana de Diabetes	< 7.0	< 180	70-130
Asociación Canadiense de Diabetes	<7.0	90-180	70-130
Federación Internacional de Diabetes	≤ 6,5	< 140	< 100

Tabla 1: Objetivos de tratamiento de acuerdo a Guías de manejo de Diabetes

2) Glucemia posprandial y/o variabilidad glucémica cómo medirlas y cuáles son los objetivos

Recomendaciones

La hiperglucemia posprandial aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Deben instrumentarse estrategias para reducir las excursiones glucémicas posprandiales.

La glucemia posprandial no debe exceder los 140 mg/dl evitando las hipoglucemias.

El automonitoreo glucémico es el método más práctico para evaluar la glucemia posprandial.

Faltan evidencias clínicas suficientes con eventos finales duros que permitan correlacionar la variabilidad glucémica y las complicaciones vasculares en el paciente diabético.

Glucemia posprandial

La importancia de la Hiperglucemia Posprandial (HPP) como factor de riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) deviene de numerosos ensayos clínicos controlados y estudios epidemiológicos. El metanálisis de Coutinho y col. que totaliza 7 estudios con 33.813 individuos seguidos por 12.4 años, demuestra que el valor umbral de 140mg/dl para la glucemia 2 hs poscarga de glucosa aumenta significativamente el riesgo relativo de ECV en 1.58 (95% CI 1.19-2.10). No obstante, la mayoría de los estudios epidemiológicos señalan que la glucemia es una variable continua con respecto al riesgo de ECV y que el aumento de la glucemia posprandial en individuos no diabéticos conlleva un riesgo mayor que la hiperglucemia en ayunas (HAY). Dado que la HPP sucede más tempranamente que la hay es recomendable su detección y tratamiento temprano⁽⁶⁾.

Las guías y consensos internacionales más importantes⁽³⁾ concuerdan que en personas con tolerancia a la glucosa normal la glucemia no es mayor de 140mg/dl en respuestas a las comidas o a las 2 h poscarga de 75 gr. de glucosa al 20%, con retorno a los valores basales dentro de las 2 a 3 h. Si bien, la medición de la glucemia posprandial llevada a cabo a las 2 h después de comenzada la ingesta no es una cuestión que esté totalmente definida, es práctica y se aproxima al valor pico en pacientes con diabetes. En condiciones clínicas especiales como la diabetes gestacional puede ser recomendable la medición a la primera hora de comenzada la ingesta. El monitoreo de la glucemia posprandial debe ser recomendada en:

*Pacientes con glucemias preingesta normales pero cuyo control metabólico evaluado por HbA1c no es adecuado.

*Pacientes con HPP para monitorear el tratamiento de la misma.

*Hipoglucemias posprandiales en respuesta al ejercicio o a insulino terapia preprandial.

*Mujeres con diabetes gestacional en las cuales la mejoría de la HPP se relaciona con el menor número de cesáreas, macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal.

Variabilidad glucémica

Las excursiones de las glucemias posprandiales no pueden ser disociadas de la variabilidad glucémica que se expresa como las diferencias entre los picos hiperglucémicos y la subsecuente caída a los valores basales o aún más bajos. El estado posprandial sumado al período postabsortivo cubren gran parte del día quedando relegado el período neto de ayunas a 3 a 4 h. Sin embargo, esto no es totalmente aplicable a personas con diabetes en las cuales las excursiones de las glucemias posprandiales son mayores y de más duración y la variabilidad es también superior a la de los individuos sanos.

La hiperglucemia induce daño vascular a través de: 1) la activación de la Vía de los polioles causando acumulación de sorbitol y fructosa. 2) formación de Productos Finales de la Glicosilación. 3) activación de la Proteín Kinasa C y el Factor Nuclear NFkB. 4) aumento de la vía de la Hexosamina. Todas estas vías confluyen en la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte mitocondrial, en definitiva estrés oxidativo que juega un rol central en las complicaciones vasculares de la diabetes.

El problema es determinar si las oscilaciones glucémicas causan daño vascular y si éste es equiparable o aún mayor que el que produce la hiperglucemia sostenida.

Hay claros indicios de que las oscilaciones glucémicas o la variabilidad pueden tener efectos más deletéreos que la hiperglucemia sostenida como ha sido demostrado por Monnier y col⁽⁷⁾. Dicho autor, al realizar un monitoreo continuo de la glucemia plasmática, encontró que las fluctuaciones glucémicas, calculadas por la amplitud media de las excursión glucémicas (índice MAGE) tenían una relación directa con la excreción urinaria de 8-iso PGF 2 alfa, un marcador de la producción de radicales libres derivado del ácido araquidónico de las membranas celulares. La amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE) fue significativamente más disparadora de estrés oxidativo que la hiperglucemia sostenida evaluada por la HbA1c. Esto explicaría porqué en el DCCT en subgrupos de pacientes diabéticos tipo 1 la reducción del riesgo de retinopatía sólo se obtuvo en aquellos con tratamiento intensivo con insulina vs. los tratados en regimen convencional a pesar de que ambos tuvieron iguales niveles de HbA1c final (9%).

Kilpatrick y col. no han podido confirmar la importancia de la variabilidad glucémica usando un análisis retrospectivo de los datos del DCCT.

El Monitoreo Continuo de la glucosa intersticial (CGMS)⁽⁸⁾ puede ser muy útil para medir las fluctuaciones glucémicas, pero tiene limitaciones, pudiendo haber diferencias con la glucemia plasmática en tiempo real, especialmente en períodos de fluctuaciones rápidas como en el ejercicio y las hipoglucemias.

Aún no existen estándares de referencia publicados respecto a los valores de la glucemia intersticial.

Si bien es cierto que la variabilidad glucémica es más generador de estrés oxidativo que la hiperglucemia sostenida evaluada por la HbA1c, las limitaciones son básicamente dos:

1- No existe un índice objetivo y estándar publicado de la cuantificación de la variabilidad utilizando la glucemia intersticial.

2- Faltan estudios a largo plazo con eventos finales duros que permitan evaluar la correlación entre fluctuaciones glucémicas y complicaciones vasculares

3) ¿Es aún la HbA1c el mejor criterio de control metabólico en el diabético tipo 2?

Recomendaciones

La medición de HbA1c representa aceptablemente el promedio de las glucemias de 120 días atrás, por lo que sería el mejor método de laboratorio del que disponemos a la fecha para el control metabólico del paciente diabético, para considerar los cambios en el tratamiento y la valoración de riesgo de complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus. Por ello se recomienda:

1º La medición de HbA1c debe realizarse como mínimo dos veces al año e idealmente tres veces y mantener la misma en un valor menor a 7%.

2º Que la determinación de HbA1c se realice en un laboratorio que esté debidamente acreditado, que cuente con un método internacionalmente estandarizado con la metodología de HPLC y preferiblemente automatizado.

La medición de HbA1c no reemplaza el valor clínico que tiene el automonitoreo glucémico diario.

Hace años que se describió la fracción A1c como una fracción glicada de la HbA y que era producto de la glicación no enzimática de la misma, en la vida circulante del glóbulo rojo. Más tarde se demostró la relación de la HbA1c inicialmente con los valores de glucemia en ayunas y posteriormente como representativo del promedio glucémico de las últimas 4 a 12 semanas.

A medida que la medición de HbA1c adquirió valor clínico para el control de los pacientes diabéticos, aparecieron múltiples métodos de medición de hemoglobina glicada, basados en diferentes metodologías tales como: cromatografía por intercambio iónico, cromatografía de afinidad, métodos de inmunoensayo o electroforesis. Esto acarreó como problema la gran diversidad entre los valores que expresaban varios métodos para una misma muestra de sangre, lo que hacía difícil la correlación de los resultados y su aplicación en la práctica diaria. Los autores del DCCT (como más tarde también los investigadores del UKPDS) evaluaron las muestras en un solo laboratorio y con una sola metodología, que fue la medición por intercambio iónico por HPLC (High Performance Liquid

Cromatography) y de esa manera evitaron las diferencias entre métodos. Con esta experiencia el NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) logró estandarizar los diferentes métodos y los laboratorios con la HbA1c medida por HPLC. Desde entonces las variaciones intermétodo se redujeron drásticamente y se pudo establecer en forma uniforme los criterios de control de los pacientes por HbA1c^(9, 10).

La valoración de Hb A1c ha recibido cuestionamientos por diferentes razones. Algunas de las situaciones que pueden falsear los resultados son los defectos congénitos de HbA (hemoglobinopatías), condiciones que alteran el turnover eritrocitario (anemia hemolítica, malaria crónica, hemorragias, embarazo e IRC) y la interferencia de subfracciones defectuosas de HbA. Otras de las razones por la cual fue cuestionada es que la HbA1c, al resultar de una reacción de glicación potencialmente reversible, no es un cabal reflejo de todos los valores de glucemia y expresa más fielmente el valor de la glucemia en ayunas y precomidas y no tanto el de las excursiones posprandiales como se ha visto con monitoreos continuos de la glucemia.

El DCCT en diabéticos tipo 1 y el UKPDS en pacientes diabéticos tipo 2, así como muchos otros valiosos trabajos, fueron los que le dieron fuerza clínica al valor que tiene la HbA1c como predictor de la presencia futura de complicaciones microvasculares principalmente pero también macrovasculares. Desde ellos ya no se discute el valor que tiene la valoración de HbA1c en la toma de decisiones en el tratamiento de pacientes con diabetes, aunque se hayan considerado distintos niveles de recomendación a lo largo de los años y en diferentes territorios (en Europa el valor recomendado es $\leq 6.5\%$ y en EEUU el mismo es $\leq 7\%$).

Hoy en día, la disponibilidad cada vez más frecuente de métodos internacionalmente estandarizados y automatizados, han hecho que a pesar de todas las críticas que se pueda hacer a la medición de Hb A1c, no haya otro método que la supere en practicidad, costo efectividad y disponibilidad casi universal, constituyéndose en un estándar para la valoración del control glucémico del paciente diabético.

4) ¿Reducir la HbA1c disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en el diabético tipo 2?

Conclusión

Si bien es un tema aún sujeto a debate, la reducción de la HbA1c determina una reducción del riesgo de infarto de miocardio del 17% y de enfermedad coronaria en 15% en la población de diabéticos tipo 2, presentando un efecto neutro en la reducción del riesgo de mortalidad global y accidente cerebrovascular.

Esta es una pregunta clave pues sabemos que la principal causa de muerte en el paciente diabético tipo 2 es la enfermedad cardiovascular. Los pacientes diabéticos tipo 2

tienen el mismo riesgo de padecer un infarto de miocardio (IAM) o de morir por causa cardiovascular que aquellos no diabéticos que ya han padecido su primer infarto, lo que implica que se los debe considerar como una población de alto riesgo.

La primera observación que permitió inferir que reduciendo el nivel de HbA1c se lograba disminuir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fue el estudio UKPDS. En una población de 3457 pacientes diabéticos tipo 2, divididos en un grupo de tratamiento con drogas antihiperoglucemiantes o insulina y un grupo de tratamiento convencional tratado exclusivamente con dieta, se observó que por cada 1% de reducción de la HbA1c se reducía en 14% el riesgo de infarto de miocardio. Al cabo de 10 años de seguimiento, y pese a que los niveles de HbA1c se habían homogeneizado entre ambos grupos, las diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares se mantenían: el grupo inicialmente asignado a sulfonilureas e insulina presentaba un 15% de reducción del riesgo absoluto de la frecuencia de IAM con respecto al grupo control mientras que el grupo asignado a metformina presentaba una reducción del 33% del riesgo absoluto de IAM y del 30% de muerte atribuible a diabetes en referencia al grupo control. Esto fue denominado el “efecto legado” del UKPDS ⁽¹¹⁾.

Sin embargo, otras investigaciones publicadas ese mismo año y al comienzo del 2009 plantearon dudas con respecto a este hallazgo.

El estudio ACCORD, un estudio randomizado, doble ciego, que incluyó 10251 pacientes seguidos durante 3,5 años, comparó a un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 asignados a un régimen de tratamiento intensivo con drogas y/o insulina con el fin de lograr una meta de HbA1c menor a 6%, con otro grupo asignado a un régimen menos intensivo con un objetivo de HbA1c de 7 a 7-9%. Al finalizar, no se apreciaron diferencias significativas en la tasa de eventos, aunque el grupo de tratamiento intensivo presentó una mayor frecuencia de muertes por causa cardiovascular y por cualquier causa que el grupo control. Pese a esto, la frecuencia de infartos de miocardio no fatales, fue inferior en este grupo que en el grupo control ⁽¹²⁾.

El siguiente estudio, el ADVANCE, también comparó la tasa de eventos macro y microvasculares en una población de 11.400 pacientes diabéticos tipo 2, seguidos durante 5 años, randomizados a un grupo tratado intensivamente con el fin de obtener una HbA1c media de 6,5% contra otro grupo control asignado a una meta de HbA1c media del 7,3% con el requisito de que en el grupo de tratamiento intensivo se debía utilizar la droga gliclazida. El grupo asignado a tratamiento intensivo tuvo una reducción significativa de la tasa de eventos microvasculares, especialmente nefropatía diabética pero no obtuvo una reducción de los eventos cardiovasculares ⁽¹³⁾.

Otra investigación importante fue la realizada en los Hospitales de Veteranos de los EE.UU. durante 5,6 años en donde un grupo de diabéticos tipo 2 fueron asignados a un tratamiento intensivo con el fin de obtener una HbA1c de 6,5% vs. otro grupo en tratamiento estandar con la meta de una HbA1c de 8,4%. Al concluir el estudio no hubo diferencias apreciables entre ambos grupos con respecto a la frecuencia de aparición del primer evento compuesto de IAM, accidente cerebrovascular, muerte de causa cardiovascular, falla cardíaca, cirugía por causa cardiovascular, enfermedad coronaria inoperable o amputación por gangrena ⁽¹⁴⁾.

Estos hallazgos plantearon dudas respecto de si descender la HbA1c podría tener algún efecto independiente del control de otros factores de riesgo, en la reducción de eventos cardiovasculares severos en pacientes con diabetes tipo 2. En un consenso conjunto de la American Diabetes Association, del American College of Cardiology y de la American Heart Association se estableció que “la utilidad y la eficacia de descender intensivamente la glucemia (en relación al descenso de lípidos y TA) está menos establecida por la evidencia o la opinión, configurando una recomendación clase IIb con un nivel de evidencia A. Debe considerarse que entre un 32 a 40% de los sujetos en estos tres últimos estudios (ACCORD, ADVANCE y VADT) habían presentado un evento cardiovascular previo, lo cual pudiera ser un factor de sesgo si quisiéramos determinar el efecto puro del descenso de la HbA1c en la reducción de eventos cardiovasculares en población de diabéticos 2 sin eventos previos.

No obstante, en un estudio sueco (DIGAMI 1) específicamente designado a una población de alto riesgo, diabéticos 2 que ingresaron al Hospital con infarto agudo de miocardio, divididos aleatoriamente a dos tipos de tratamiento: uno con insulina intensificada desde el comienzo y el otro con tratamiento convencional, concluyó al cabo de 12 meses de seguimiento que la reducción de la HbA1c en 0,9% en el grupo de tratamiento intensivo se asociaba a una reducción del riesgo absoluto de muerte por causa cardiovascular del 11%⁽¹⁵⁾.

En otra visión del tema, un “modelo metabólico puro” puede ayudarnos a entender el valor independiente de la HbA1c en el pronóstico cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2 y este es el que aporta el estudio DCCT/EDIC sobre pacientes diabéticos tipo 1. Estos fueron seguidos durante 6,5 años y divididos aleatoriamente a un grupo tratado con insulino terapia intensificada que obtuvo una HbA1c media de 7,4% versus un grupo en tratamiento convencional que consiguió una HbA1c media de 9.1%. Por exigencia de protocolo, la presencia de enfermedad cardiovascular previa, hipertensión arterial o dislipidemia era un criterio de exclusión para ingresar al protocolo. El grupo de tratamiento intensivo redujo el riesgo de cual-

quier enfermedad cardiovascular en 42% y el riesgo de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y muerte por causa cardiovascular en un 57% ⁽¹⁶⁾.

En un enfoque diferente, el estudio PROACTIVE se planteó si añadiendo al tratamiento ya preexistente de una población de diabéticos tipo 2 de alto riesgo vascular, la droga pioglitazona contra un grupo asignado a placebo se podía obtener una reducción de eventos finales de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular. Al final de un período de 2,8 años se había observado una reducción del 10% de la frecuencia de "end points" finales en el grupo asignado a TZD, pero con un incremento del 3% del riesgo de insuficiencia cardíaca. La meta terapéutica de HbA1c en ambos grupos había sido fijada en <6,5%, obteniéndose un descenso de 0.8% con referencia al basal en el grupo pioglitazona vs. 0,3% en el grupo control ⁽¹⁷⁾. Podemos realizar un análisis comparativo de estos estudios en la Tabla N° 1.

La respuesta posible a la pregunta del título ha sido publicada este año en un metanálisis realizado por el departamento de Salud Pública de la Universidad de Cambridge por Ray y col. que involucró 5 grandes trabajos prospectivos con un seguimiento de 33.040 pacientes (configurando una de las observaciones más grandes de la historia (163.000 personas/año). Se observó como resultado final que los pacientes con diabetes tipo 2 colocados en tratamiento intensivo, en quienes se había obtenido un descenso promedio de la HbA1c del 0,9% en comparación a controles, presentaban una reducción del 17% de la tasa de infartos de miocardio no fatales y un 15% de reducción de eventos de enfermedad coronaria (Gráfico N° 1). No se observaron efectos en la reducción de la frecuencia de eventos de ACV o en la reducción de la mortalidad global ⁽¹⁸⁾.

	¿Utilizaron insulina?	Años seguimiento	HbA1c% Obtenido	¿Reducieron Mortalidad CV?	¿Reducieron Mortalidad global?
Post UKPDS	si	10.1	0.9	Si	si
ADVANCE	si	5	0,5	n.s	no
ACCORD	si	3.5	1.1	Aumento	no
VADT	si	5.6	1.5	n.s.	no
PROACTIVE	no	2.9	0.6	Si	si

Gráfico 1

Bibliografía

- 1) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197, 1997
- 2) Wong T, Liew G, Tapp R, y col. The relationship of fasting glucose to retinopathy: re-visiting a key criterion

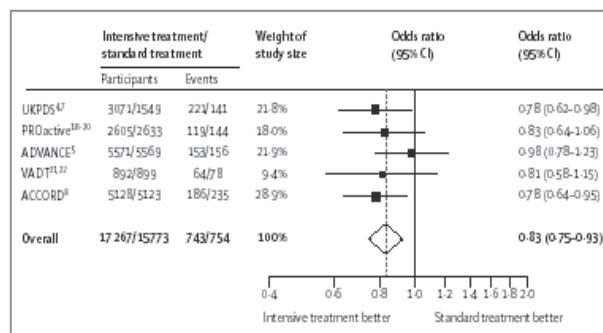


Figure 1: Probability of events of non-fatal myocardial infarction with intensive glucose-lowering versus standard treatment

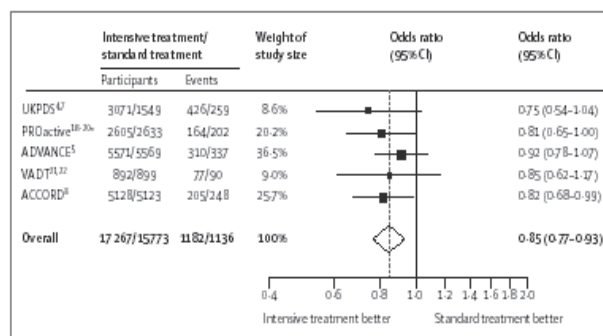


Figure 2: Probability of events of coronary heart disease with intensive glucose-lowering versus standard treatment

*Included non-fatal myocardial infarction and death from all-cardiac mortality.

- 3) Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, y col. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 22:233-240, 1999
- 4) Levitan E, Song Y, Ford E, y col. Is nondiabetic hyper-

- glycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164:2147-2155, 2004
- 5) Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28:1245-1249, 2005
 - 6) International Diabetes Federation guidelines for management of postmeal glucose: a review of recommendations. Ceriello A. and Colagiuri S. *Diabet Med* 25:1151-1156, 2008
 - 7) **Monnier L, Mas E, Ginet C, y col.** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681-1687, 2006
 - 8) Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. The Juvenile Diabetes Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *N Engl J Med* 359:1464-1476, 2008
 - 9) Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. *Diabetes Care* 30:2399-2340, 2007
 10. Gorus F, Mathieu C, Gerlo E. How should HbA1c measurements be reported?. *Diabetologia*; 49:7-10, 2006
 11. **Holman R, Paul S, Bethel A, Matthews D, Neil A.** 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 359:1577-89: 2008
 - 12) The ACCORD Group Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 358:2545-59, 2008
 - 13) The Advance Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N E J M* 358:2560-72, 2008
 - 14) **Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaver P, Zieve F, Marks J, Davis S, et al.** The VADT investigators Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N E J M* 360:129-39, 2009
 - 15) Malberg K and the DIGAMI group Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 314:1512, 1997
 - 16) The DCCT/EDIC study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *NEJM* 25:2643-2653, 2005
 - 17) **Dormandy J, Charbonnel B,** Eckland D and the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events):a randomised controlled trial. *Lancet*:366:1279-89, 2005
 - 18) **Ray K, Kondapally Seshasai Sr, Wijerusiya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N.** Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus a metanalysis of randomised controlled trials. *Lancet*:373:1765-72, 2009

Mesa 3

Segundo Escalón Farmacológico en Diabetes Tipo 2 (¿Después de la Metformina qué?)

José Costa Gil, Cristina Faingold, Silvia Lapertosa, Emilio Nader (en representación del Panel de Expertos)

1 ¿Cuál es el balance costo-eficacia de las sulfonilureas vs. hipoglucemia y falla beta-celular?

Se recomienda

No excluir primariamente ningún fármaco para su posible asociación con metformina

Emplear sulfonilureas en ésta u otras etapas de la enfermedad según la evaluación de características del paciente y del sistema de salud que asegura su atención

Según las Guías que se originaron en diversas instituciones acerca del tratamiento de la DM 2, existen discrepancias acerca del momento de:

- Inicio del tratamiento farmacológico y
- Realización de los ajustes terapéuticos

Asimismo, se debe determinar cuál es el período que se debe esperar para agregar insulina, incretinas u otros agentes orales para la diabetes (AOD) cuando no se logran los objetivos de control. Este lapso deberá ser mínimo y se considerarán las características de los diferentes agentes.

El tiempo para ajustar y/o agregar más medicación debería sustentarse con la finalidad de alcanzar las metas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) dentro de los 3 a 6 meses.

El objetivo del tratamiento es lograr y mantener la glucemia dentro de los niveles que comprende el rango de la tolerancia normal a la glucosa.

Se tienen que modificar las intervenciones tan rápidamente como la titulación de los medicamentos lo permitan.

Para alcanzar una dosis eficaz, la metformina se debe titular en 1 ó 2 meses. La tolerabilidad del fármaco puede resultar una limitación en el curso de la titulación. Se debe considerar la incorporación temprana de otros AOD en los pacientes en quienes persiste la hiperglucemia (glucemias en ayunas > 120 mg/dL, posprandiales > a 140 mg/dL, HbA1c > 6,5%).

El plazo máximo para obtener un efecto adecuado de la dosis escogida del fármaco no debe superar los dos meses, excepto con tiazolidinedionas, en cuyo caso se puede extender hasta cuatro meses.

La combinación de AOD de diferentes mecanismos de acción suele ser más eficaz y produce menos riesgo de efectos secundarios que las dosis máximas de cada medi-

camento en administración individual. Numerosos estudios controlados aleatorizados, trabajos de metaanálisis, revisiones sistemáticas de la bibliografía y consensos de diversas organizaciones avalan la combinación de metformina con sulfonilureas, acarbose, tiazolidinedionas, meglitinidas o inhibidores de la DPP-4. La elección del fármaco a adicionar se realizará también por su perfil de seguridad y eficacia, por las características del paciente, además de otros factores tales como el costo, facilidad de dosificación, etc. Se puede considerar el tratamiento farmacológico combinado desde el inicio de la terapéutica.

Las precauciones y contraindicaciones en la coadministración de fármacos con metformina son las mismas que para cada uno de ellos por separado. Por ejemplo, el agregado de sulfonilureas o de meglitinidas a pacientes con metformina, aumenta el riesgo de hipoglucemias, la adición de acarbose puede potenciar los efectos adversos gastrointestinales de la metformina y/o reducir la absorción de la vitamina B₁₂, el agregado de tiazolidinedionas puede inducir incremento de peso, retención hídrica, etc.).

Sulfonilureas (SU)

En nuestro país se dispone de glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y clorpropamida. Esta última es de uso infrecuente debido al riesgo de hipoglucemias por su vida media prolongada y eliminación renal.

La vida media de estos fármacos no es uniforme y en la medida que se prolonga, aumenta el riesgo de hipoglucemias. Se debe evitar el empleo en personas con fallo renal o hepático.

Inducen aumento de peso (promedio de 2 kg) ⁽¹⁾

No se ha demostrado aumento del riesgo cardiovascular por el empleo de sulfonilureas (UKPDS)⁽²⁾ Las SU producen en promedio un descenso de la HbA1c del 1,5 % y, en monoterapia, logran un rápido efecto metabólico en comparación con otras drogas.

La eficacia se reduce con el tiempo de tratamiento, aunque no existen evidencias que se modifique el curso progresivo de deterioro en la masa y de la función de las células β ⁽³⁾

No parecen modificar la insulinosensibilidad.

Se indican cuando no se alcanzan las metas de trata-

Conflicto de interés: José Esteban Costa Gil: ha disertado en actividades auspiciadas por los laboratorios: Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck Serono y Medtronic. Cristina Faingold: dio charlas para los laboratorios: Novo Nordisk Pharma, Merck Sharp & Dohme y Sanofi Aventis

miento con cambios en el estilo de vida en monoterapia o asociados a metformina. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad como así también en situaciones especiales.

Meglitinidas

Las meglitinidas (o análogos de la meglitinida) son: repaglinida y nateglinida. En comparación con sulfonilureas, su efecto hipoglucemiante es de inicio rápido y de corto tiempo de acción (se administran con las comidas), inducen un aumento de peso similar pero la frecuencia de hipoglucemia es menor ^(4,5)

Se debe evitar la toma de una meglitinida si se omite una comida. Disminuyen los valores de HbA1c en un 0.5-1,5 %. En monoterapia, la nateglinida tiene menor efecto hipoglucemiante que la repaglinida para disminuir la HbA1c.⁽⁶⁾

Las meglitinidas se indican cuando las metas de tratamiento no se alcanzan empleando cambios de estilo de vida o de estos asociados a metformina. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad como así también en situaciones especiales.

No hay evidencia de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y función de las células β .

Tiazolidinedionas (GLITAZONAS o TZD)

Las tiazolidinedionas Rosiglitazona y Pioglitazona forman parte del grupo de agentes orales insulinosensibilizadores. Ejercen su acción como agonistas del receptor nuclear PPAR gamma, que regula la transcripción génica. Este tipo de receptores predominan en adipocitos, por lo que estos compuestos influyen en la adipogénesis y secundariamente el metabolismo de lípidos y de glucosa. Modulan la acción de adipoquinas que regulan la sensibilidad a la insulina muscular (leptina, adiponectina, TNF alfa, etc.) y con menor intensidad, reducen la producción hepática de glucosa.

Cuando se emplean en monoterapia las TZD producen una reducción promedio de la HbA1c de 1.0%.

La prescripción debe comenzar con dosis bajas, que se ajustan según la evolución clínica. Con pioglitazona la dosis inicial es de 15 a 30 mg con dosis máxima de 45 mg y con rosiglitazona la dosis inicial es de 4 mg y la máxima de 8 mg. Por su mecanismo de acción, la respuesta terapéutica se establece lenta y progresivamente, por ello, los ajustes se deben realizar luego de 12 semanas. La toma es de una vez al día en forma regular, a la misma hora, en forma independiente de las comidas. No se requiere ajuste por edad ni por función renal. Se sugiere no utilizar en tratamiento combinado con insulina por la posibilidad de acentuar la retención hídrica.

No se han hallado evidencias del aumento de riesgo de morbilidad ni mortalidad cardiovascular global. Por

otro lado, el uso de TZD se acompaña de un aumento de riesgo de fracturas (particularmente en porción distal de miembros). Según los estudios, se registraron un exceso de fracturas de 0,8 casos/anales por cada 100 mujeres en tratamiento con pioglitazona, que ha sido similar a lo que se observó con Rosiglitazona.

Otros eventos adversos vinculados a TZDs son: aumento de peso por diferenciación de adipocitos y expansión de la masa adipocitaria, edema leve o moderado, anemia y probablemente edema de mácula y cataratas.

Las TZDs se encuentran contraindicadas en insuficiencia cardíaca grados III y IV, enfermedad hepática activa, transaminasas séricas > 2.5 veces el límite superior normal, edema severo, embarazo y lactancia, población pediátrica y en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o antecedentes de fracturas.

Inhibidores de alfa glucosidasa

La acarbosa disminuye la absorción intestinal de glucosa, por lo cual su efecto se ejerce en el período prandial. Su administración puede acompañarse de intolerancia digestiva con meteorismo y diarrea ^(7,8). Disminuyen los valores de HbA1c en un 0.5-0,8% ^(9,10)

Costo de la medicación oral

En nuestro medio algunas SU y ciertos preparados a base de metformina son de costo accesible. La cobertura de los agentes orales varía de acuerdo a múltiples situaciones, que no dependen sólo del costo del fármaco, sino del nivel asistencial (subsector público, privado, de obras sociales, etc.) e incluso es distinto en las diferentes provincias del país. Ante la falta de evidencia de la relación costo efectividad de las drogas analizadas, se propone que al momento de la prescripción se considere cuidadosamente el plan terapéutico, la condición clínica del paciente y de su accesibilidad al medicamento.

2 ¿En qué caso está indicada la asociación de insulina con metformina?

Se recomienda

Agregar insulina al tratamiento con metformina, cuando se necesita lograr los objetivos terapéuticos de glucemia con rapidez o de manera más temprana y eficaz.

La asociación o la combinación de un AOD del tipo metformina y la insulina tiene múltiples ventajas o fortalezas, pues permite:

- Lograr los objetivos terapéuticos de glucemia (control metabólico)
- a. Con mayor rapidez o de manera más temprana (principalmente en personas con complicaciones en el momento del diagnóstico de la DM2)
- b. Con más seguridad y certeza ya que se dirige a anomalías fisiológicas múltiples;
- Retardar o evitar los efectos de la glucotoxicidad;

- Utilizar menos insulina para lograr una buena condición metabólica;
- Reducir las dosis máximas o elevadas de la metformina (con riesgo de toxicidad)
- Bajar las posibilidades del potencial aumento exagerado del peso y de hipoglucemias,
- Inyectar insulina menos veces
- Postergar la insulino terapia definitiva (sin AOD).
- Facilitar además, la aceptación por parte de la persona con diabetes tipo 2 quien luego del uso combinado va a estar en mejores condiciones para admitir, en caso de necesidad, la insulino terapia como única medida terapéutica.

Para insulino terapia basal se utiliza insulina NPH o análogos de acción prolongada. Para la glucemia prandial y las correcciones se usa insulina regular o análogos rápidos. En la mayor parte de los pacientes, Glargina se administra en una aplicación diaria y Detemir suele requerir de dos inyecciones por día.

Aún no se dispone de respuesta a la controversia sobre la eficacia entre insulinas y análogos, ya que los ensayos que se han realizado, se efectuaron como estudios con propósitos de registro de equivalencias o estudios de no inferioridad. Con ellos ante eficacia similar, las hipoglucemias nocturnas son menos frecuentes con análogos lentos.

3 ¿Cuáles son las indicaciones, ventajas y limitaciones de las incretinas como primera asociación a la metformina ?

Se recomienda

No excluir primariamente ningún fármaco para su posible asociación con metformina

Emplear incretinas en ésta u otras etapas de la enfermedad según la evaluación de características del paciente y del sistema de salud que asegura su atención

En la actualidad se dispone para uso clínico, de dos tipos de incretinas: los análogos y los inhibidores de la enzima DPP-IV.

Entre los análogos, se cuenta con la exenatida que se administra por vía subcutánea.⁽¹¹⁾ Su efecto depende de la concentración de glucosa en sangre, por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo (acción normoglucemiantes "glucosa dependiente"). Disminuyen los valores de HbA1c en un 0,5%-1%.

Los efectos indeseables son náuseas, vómitos y diarrea.

No se ha establecido la seguridad de estas drogas en el largo plazo.

En modelos animales o cultivos celulares humanos, la exenatide modificó la supervivencia de las células beta. Este efecto no se ha comprobado en seres humanos.

Su actividad farmacológica se produce a través del incremento de la secreción de insulina dependiente de glucosa y de la inhibición de la secreción inadecuada de glu-

cagón (también glucosa dependiente). Simultáneamente, producen inhibición del apetito por lo que promueven un descenso del peso corporal.

Se indica cuando no se alcanzan las metas de tratamiento con cambios de estilo de vida o de estos en asociación con metformina.

Inhibidores de la enzima DPP4

En Argentina se cuenta con la sitagliptina y la vildagliptina (se ha aprobado Saxagliptina en FDA en julio 2009). Se administran por vía oral en dosis de 100 mg/día en una toma de sitagliptina y en 2 tomas para Vildagliptina. Su efecto reductor de la glucemia depende de la concentración de glucosa en sangre por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo (acción "glucosa dependiente"). Disminuye de 0,5 a 0,8% la HbA1c. Se pueden asociar con Metformina y aumentan su eficacia.

El efecto farmacológico depende del incremento de los niveles circulantes de GLP-1 y GIP cuyas actividades se encuentran disminuidas en la DM2.

Su administración se acompaña de incremento de riesgo de nasofaringitis (riesgo relativo 1.7), de infecciones del tracto respiratorio superior⁽¹²⁾ y de infección urinaria (riesgo relativo 1.5)⁽¹³⁾. La sitagliptina puede utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal (Cl Cr < 30 ml/min) pero se debe reducir la dosis habitual⁽¹⁴⁾. Se sugiere que se controle el hepatograma con Vildagliptina en forma periódica.

No se ha establecido aún la seguridad de estas drogas en el largo plazo.

Se indican cuándo no se alcanzan las metas de tratamiento empleando cambios de estilo de vida solos o asociados a metformina.

4 ¿Por qué no sólo insulina?

Se recomienda

Evaluar las múltiples terapéuticas como opción inicial o temprana.

Comenzar con insulina en un estadio temprano de la Diabetes Tipo 2 cuando sea importante prolongar la función beta-celular y/o mejorar rápidamente la respuesta al tratamiento antibiperglucémico concomitante

La insulino terapia como tratamiento inicial en DM2 de reciente diagnóstico en pacientes con:

- Signos y síntomas de descompensación metabólica moderada a severa (adelgazamiento, cetosis, enfermedades intercurrentes) y glucemias superiores a 240 mg/dl en ayunas y/o HbA1c superior a 9%,
- Hiperglucemia sintomática.

También se indica en forma transitoria en enfermedades intercurrentes u otras situaciones comunes como:

- Cirugías

- Infecciones graves
- Fármacos hiperglucemiantes
- Pacientes críticos en cuidados intensivos, traumatismos graves, quemaduras, IAM y ACV
- Desnutrición, persistencia de signos de catabolismo y alimentación por vías de excepción
- Embarazo y lactancia

La insulina tiene efectos directos sobre sensibilidad a la misma, disminuye entre 1.5 a 3.5% los valores de HbA1c, no tiene dosis máxima, tiene un efecto beneficioso sobre triglicéridos y HDL, pero presenta mayor incidencia de hipoglucemias y genera un incremento de peso que oscila entre 2 y 4 kg.

Se hipotetiza si insulinizando precozmente al paciente diabético tipo 2 se favorece la preservación de la célula beta. Al respecto existen una serie de trabajos, de los cuales el más importante es el de Weng y col. Se trata de un estudio multicéntrico, en el que se comparó el tratamiento intensivo transitorio con ISCI (infusión subcutánea continua de insulina) o múltiples dosis de insulina, comparado con tratamiento con hipoglucemiantes orales en 382 pacientes. El tratamiento se suspendió 2 semanas después de haber alcanzado el objetivo glucémico (GPA 110 mg/dl y GPP 144 mg/dl). Se observó, que el 51.1% de los pacientes tratados con ICSI, y el 44.9% de los pacientes tratados con múltiples dosis de insulina, presentaban remisión de la enfermedad al año de seguimiento.

Es necesario realizar un balance riesgo-beneficio de todas las terapias, recordando que el reemplazo con insulina trata el defecto primario.

Se concluye que la insulino terapia tiene efectos beneficiosos sobre la función y la supervivencia beta celular.

Bibliografía

- 1 **Kahn S, Haffner S, Heise M, y col.** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427–2443, 2006
- 2 **Simpson S, Majumdar S, Tsuyuki R, Eurich D, Johnson J.** Dose response relation between sulfonylureas drugs and mortality in type 2 diabetes. *CMAJ* 174:169-74, 2006
- 3 **Cook y col.** Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:995:1000, 2005
- 4 **Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L.** PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28: 2093–2099, 2005
- 5 Ibid 9
- 6 **Rosenstock J, Hassman D, Madder R, y col.** Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27:1265–1270, 2004
- 7 **Ruiz M, Matrone A, Alvaríñas J, Burlando G, Tessone P, Jorge A.** Estudio multicéntrico para determinar eficacia y tolerancia de acarbosa en pacientes con diabetes no insulino dependiente. *Prensa Med Arg* 83:392-398, 1996
- 8 Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of Diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *Canadian J Diab* 2008:32:suppl 1
- 10 **Nathan D.** Finding new treatments for diabetes: How many , how fast., how good. *N Engl J Med* 356:437-440, 2007
- 11 **Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferranini E, Holman R, Sherwin R, Zinman B.** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Consensus Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:1:1-11, 2009
- 12 **Klonoff D, Busse J, Nielsen L, Guan X, Bowlus Ch, Holcombe J, Wintle M, Maggs D.** Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opinion* 24:1:275-286, 2006
- 13 **Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, y col.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD006739, 2008
- 14 Ibidem 11
- 15 **Rodbard H, Blonde L, Braithwaite S.** American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the management of diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 13:(Suppl 1):3-68, 2007

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA DISFUNCIÓN TIROIDEA Y AMIODARONA

Coordinadores Generales: *Oscar A. Levalle – Eduardo Pusiol*

Coordinadora: *María del Carmen Silva Croome*

Panel de Expertos:

Graciela Alcaraz (Buenos Aires)

Paula Mereshian (Córdoba)

Liliana Bergoglio (Córdoba)

Ana María Orlandi (Buenos Aires)

Gabriela Brenta (Buenos Aires)

Ricardo Parma (Rosario)

Carmen Cabezón (Buenos Aires)

Eduardo Pusiol (Mendoza)

Ana Fadel (Buenos Aires)

Jorge Rezzónico (Mendoza)

Alicia Gauna (Buenos Aires)

María del C. Silva Croome (Buenos Aires)

Mesa 1 Hipotiroidismo Subclínico

Graciela Alcaraz, Carmen Cabezón, Ricardo Parma, Eduardo Pusiol (en representación del Panel de Expertos)
Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

A) Definición. Diagnóstico. Síntomas y signos clínicos. Valores de corte de TSH basal. ¿Cuántas determinaciones y qué periodicidad para confirmarlo? Importancia de la determinación de TPOAb. Rol de la ecografía tiroidea. Test de TRH: ¿si/no, cuándo? Diagnóstico diferencial con otras causas de TSH elevado.

El Hipotiroidismo Subclínico (Hipo SC) se define por concentraciones séricas de TSH por encima del límite superior del rango de referencia con valores normales de hormonas tiroideas (HT), habiéndose descartado otras causas de TSH elevada.⁽¹⁾

Su prevalencia oscila en distintas series entre el 4,3 y 9,5%,^(2,3) siendo más frecuente en mujeres mayores de 65 años (hasta 20%)⁽³⁾. Este rango de presentación podría deberse al nivel de corte utilizado para definir el Hipo SC y

diferencias en edad, sexo e ingesta de yodo de las poblaciones estudiadas.

En general, la etiología es la misma que para el hipotiroidismo clínico. Se reconocen las siguientes causas:

- Tiroiditis autoinmune bociosa y atrófica (la más frecuente).
- Tiroiditis subaguda en todas sus etiologías (viral, indolora esporádica o posparto).
- Injuria tiroidea: tiroidectomía parcial, radioyodo, radioterapia externa.
- Drogas: yoduros (especialmente amiodarona), antitiroideos, litio, Interferón α , aminoglutetimida, etionamida, sulfonamidas, sulfonilureas.
- Hipotiroidismo clínico insuficientemente sustituido (situación observada en aproximadamente el

20% de los casos)⁽²⁾.

- Enfermedades infiltrativas con compromiso tiroideo: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, cistinosis, tiroiditis de Riedel, SIDA, linfoma primario de tiroides.
- Sustancias tóxicas, ambientales e industriales.
- Mutaciones en el gen del receptor de TSH o de la proteína G α .

Diagnóstico

Es por su naturaleza un diagnóstico bioquímico, por lo que se imponen controles de calidad del método utilizado para la determinación de TSH que aseguren resultados confiables y reproducibles. Deben descartarse otras causas de TSH elevada (Tabla 1).

* Variabilidad en el ensayo analítico.
* Presencia de anticuerpos heterófilos
* Interacción farmacológica.
* Fase de recuperación de enfermedades no tiroideas (NTD)(TSH hasta 10 mUI/L)
* Insuficiencia renal
* Insuficiencia suprarrenal no tratada
* Tumor secretor de TSH
* Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas

Tabla 1. Causas de TSH elevada que no corresponden a Hipotiroidismo

Valores de corte de TSH basal

Dado que el diagnóstico está basado en parámetros bioquímicos, debe definirse el límite superior normal de TSH en individuos libres de enfermedad. Diversos estudios poblacionales se refieren al nivel de corte de TSH. En uno de ellos⁽²⁾, se observó que la población más cuidadosamente seleccionada (excluidos fundamentalmente quienes tenían antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, presencia de autoinmunidad e ingesta de medicamentos que pudieran alterar la función tiroidea) presentaba una media de TSH de 1.39 mUI/L y los percentilos 2.5 y 97.5 correspondían a una media de TSH de 0.45 y 4.12 mUI/L respectivamente. En base a estos resultados algunos autores^(4,5) proponen bajar el límite superior a valores cercanos a 3 mUI/L. En opinión de otros autores^(6,7) este descenso implicaría un enorme incremento en el diagnóstico de una dudosa hipofunción tiroidea SC sin que existan actualmente evidencias de beneficios clínicos y terapéuticos.

Este panel recomienda mantener el valor tradicionalmente utilizado y acepta un nivel de corte superior de TSH de 4.5 mUI/L medida por métodos de 3ra generación. De to-

dos modos valores de TSH entre 3 y 4.5 mUI/L deben interpretarse según el contexto individual (edad, presencia de autoinmunidad o de dislipemia, deseo de embarazo, etc.) y en función del mismo se condicionará el seguimiento y eventual tratamiento.

¿Cuántas determinaciones y con qué periodicidad son necesarias para confirmarlo?

Dos determinaciones de TSH separadas por un intervalo de 4 a 12 semanas acompañadas de hormonas tiroideas (T4/T4L) normales realizadas en una de las dos determinaciones efectuadas.

Importancia en la determinación de los TPOAb

La positividad de los TPOAb no sólo confirma la etiología autoinmune si no que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo franco. Por lo tanto *el panel considera recomendable la determinación de los TPOAb en alguna de las evaluaciones confirmatorias.*

Rol de la ecografía tiroidea

Si bien el patrón ecográfico de hipoeogenicidad y heterogeneidad del parénquima tiroideo es característico de la tiroiditis autoinmune y puede según algunos autores predecir la positividad de los TPOAb, *el panel no considera indicado el pedido rutinario de la ecografía, reservando su solicitud a aquellos casos que la semiología tiroidea lo amerite.*

Test de TRH

Su empleo ha decrecido ampliamente en el mundo y desde hace varios años prácticamente ya no se realiza en los Estados Unidos y en numerosos países de Europa en virtud de considerar que la respuesta de TSH post TRH habitualmente correlaciona de manera positiva con los niveles de TSH basal. En una recopilación de 334 pruebas de TRH realizadas por el Departamento de Bioquímica de SAEM se observó en pacientes con anticuerpos negativos que ninguna hiperrespuesta presentó basales de TSH menores de 2.8 y 3 mUI/L cuando la TSH fue medida por quimioluminiscencia por Immulite Siemens y fluorescencia por AxSYM respectivamente. Con esta última metodología un 14% de pruebas con respuesta normal de TSH al TRH tenían basales de TSH menores de 4 mUI/L. Se consideró un límite de corte de TSH post TRH < 27 mUI/L para Immulite y < 25 para AxSYM. En nuestro medio hay servicios que ya no la utilizan y otros que aún la solicitan aunque con menor frecuencia o en situaciones particulares (niños, infértiles, entre otras).

En la experiencia de años previos en el hospital Durand, 280 pruebas de TRH correspondientes a mujeres con niveles de TSH basal entre 2.5 y 8 mUI/L tenían determinaciones de TPOAb. Con basales de TSH entre 2.5 y 4 mUI/L, del 60 al 72% mostraron respuesta normal de TSH al TRH. Del mismo modo entre el 31 y el 54% presentaron normorrespuesta cuando los basales de TSH oscilaban entre 4.1 y 6 mUI/L. Recién con basales de TSH mayores de 6 mUI/L del

90 al 100% presentaron hiperrespuesta (TSH>26.8 mUI/L, 25 minutos post TRH). Los grupos que presentaban mayor porcentaje de hiperrespuesta eran los que tenían autoinmunidad tiroidea positiva. Por otra parte, en una población de mujeres infértiles con TSH menores de 4.22 mUI/L pudo diagnosticarse un 12.7% de Hipo SC grado I.

En resumen, el panel no recomienda la utilización de rutina de la prueba de TRH, aún con basales entre 3 y 4.5 mUI/L. En casos particulares y según criterio médico puede tener indicación.

Diagnóstico diferencial con otras causas de TSH elevada.

Ciertas condiciones que no implican hipofunción tiroidea pueden cursar con niveles de TSH elevada. La Tabla 1 nos indica las principales:

B) Riesgo cardiovascular en el hipotiroidismo subclínico.

Factores protectores y deletéreos. (Estudios poblacionales y riesgo en el paciente individual). Utilidad de efectores periféricos. Función cognitiva.

El sistema cardiovascular es el mayor blanco de acción de las hormonas tiroideas y obviamente los cambios hemodinámicos dependen de la severidad de la deficiencia de ellas.

Los cambios más frecuentes que ocurren en pacientes hipotiroideos son: aumento de la resistencia vascular sistémica, disfunción diastólica, reducida función sistólica y disminución de la pre-carga cardíaca. Además, factores proaterogénicos como la dislipemia, la hipertensión arterial y la disfunción endotelial, también se han vinculado con el hipotiroidismo subclínico.

Tres factores principales pueden contribuir en la fisiopatología de la hipertensión sistémica en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. El primero y más ampliamente reconocido es el incremento de la resistencia vascular sistémica; el segundo es el aumento de la rigidez arterial que resulta de la infiltración mixedematosa; y el tercero es la disfunción endotelial.⁽⁸⁾

El hipotiroidismo, clínico y subclínico, ha sido asociado con un estado reversible de disfunción endotelial, que puede ser responsable de la hipertensión arterial y del riesgo incrementado de aterosclerosis. A medida que la TSH se incrementa, los valores de vasodilatación mediada por flujo disminuyen, señalando la presencia de disfunción endotelial. Entre las posibles causas de la misma se encontrarían la dislipidemia y la presencia de sustancias inflamatorias que actuarían en forma indirecta. Las hormonas tiroideas también tendrían un efecto directo sobre el vaso. La alteración cardiovascular más constantemente encontrada en el hipotiroidismo subclínico es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, caracterizada por una relajación miocárdica lenta y un retardo en el llenado ventricular.

Los resultados concernientes a la disfunción sistólica en reposo no son firmes, aún estudiada con nuevos métodos más sensibles, como la resonancia magnética y el ecodoppler.

Todas las alteraciones cardiovasculares demostradas en pacientes con hipotiroidismo subclínico son similares a aquellas observadas en el hipotiroidismo manifiesto. Esto sugiere que existe una continuidad en los cambios cardíacos que ocurren entre el hipotiroidismo leve, subclínico y clínico.

En los últimos 30 años se realizaron diferentes estudios observacionales en relación a enfermedad coronaria y disfunción tiroidea. Varios de ellos concluyeron que los sujetos con hipotiroidismo subclínico tenían una alta prevalencia de enfermedad coronaria en comparación con sujetos eutiroideos. A pesar de ello, al día de hoy no se ha podido realizar ningún estudio controlado a gran escala que arroje evidencia sólida en cuanto a la asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular y que permita aseverar que el tratamiento disminuye la morbilidad asociada con el riesgo cardiovascular.⁽⁸⁾

Factores protectores y deletéreos

En dos estudios realizados en sujetos mayores de 85 años se encontró un rol protector del Hipo SC en relación a la tasa de mortalidad en general y de morbilidad cardiovascular en particular. Dichos pacientes tenían una media de TSH de 4,8 mUI/L.^{9,10}

Por el contrario, el mayor riesgo de enfermedad coronaria ha sido observado en pacientes con Hipo SC menores de 60 años con TSH entre 4 y 10 mUI/L. (Figura 1) Lípidos: en el hipotiroidismo manifiesto, el incremento del colesterol total se encuentra por encima del 50% de los valores hallados en sujetos eutiroideos; esto puede atribuirse, en primer lugar, al aumento de LDL-C y secundariamente al incremento de las fracciones LDL y VLDL-C. La principal causa de hipercolesterolemia en estos pacientes, es la disminución del aclaramiento de LDL por su receptor, basado en la disminución de la expresión génica de los receptores LDL en fibroblastos, hígado y otros tejidos.

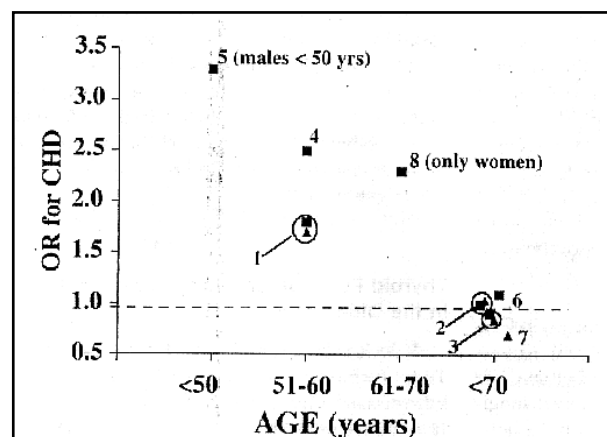


FIG 1. Relación de Odds para enfermedad coronaria en sujetos con Hipo SC de acuerdo a la media de edad de la población estudiada. Adaptado de Mariotti S.⁽¹¹⁾

1. Walsh 2005 (TSH>10)
2. Cappola 2006 (n=496 73a seguimiento 13a)
3. Rodondi 2005 (n=2730 70-79a TSH>7)
4. Imaizumi 2004 (n=2856 58.5a TSH 5-10)
5. Kventy 2004 (n=1374 sólo en <50a)
6. Lindeman 2003 (n=755 >65a significativo con TSH>10)
7. Parle 2001 (n=1191 >60a no > mortalidad)
8. Hak 2000 (n=149 sólo mujeres >55a TSH> de 4)

Respecto del hipotiroidismo subclínico, existen datos menos claros acerca de la repercusión de dicho estado sobre el metabolismo lipídico.⁽¹²⁾

Se postula que las alteraciones pueden ser cuali y cuantitativas.

Los datos epidemiológicos que relacionan Hipo SC y dislipemia son conflictivos. Existe evidencia que muestra una asociación débil entre ambos a partir de niveles de TSH de 5 mUI/L y que adquieren mayor significancia a partir de TSH mayores de 10 mUI/L. Un grupo⁽¹³⁾ estimó un aumento significativo de 3.5 mg% de colesterol en hombres y 6.2 mg% en mujeres por cada mUI/L de elevación de TSH por encima del rango.

Varios estudios clínicos relacionaron el Hipo SC con aumento de colesterol, mientras que otros no encontraron asociaciones. Entre los estudios poblacionales que observaron correlación positiva entre Hipo SC y concentraciones séricas de colesterol total y/o LDL se encuentran el de Colorado⁽³⁾, Kanayu⁽¹⁴⁾, Jung⁽¹⁵⁾ y Walsh⁽¹⁶⁾. El estudio clínico Rotterdam⁽¹⁷⁾ demostró mayor aterosclerosis e infarto de miocardio en mujeres añosas aunque los niveles de colesterol total no fueron más elevados en aquellas con diagnóstico de Hipo SC a diferencia de lo observado en hipotiroidismo clínico. LDL no fue medido en este estudio.

Por otra parte, los estudios poblacionales WHICKHAM (con 20 años de seguimiento), NANHES III⁽²⁾ y TROMSO⁽¹⁸⁾ no encontraron asociación significativa entre aumento de colesterol total y LDL en HIPO SC. En relación a la presentación de angina de pecho, IAM o ACV, Ladenson tampoco observó diferencias significativas. Tabla 2

El mayor impacto de Hipo SC sobre los niveles de colesterol total y LDL se observó en pacientes con TSH mayor de 10 mUI/L y en aquellos con valores séricos de colesterol mayor de 240 mg%.

Utilidad de los efectores periféricos de hormonas tiroideas

A los efectores tradicionales de hormonas tiroideas como SHBG y los ya mencionados colesterol total y LDL, se han propuesto más recientemente otros como homocisteína, PCR ultrasensible, fracciones lipoproteicas, PAI -1, etc. Su compromiso es multifactorial y actualmente no existen evidencias sólidas de que el Hipo SC los altere.⁽¹²⁾

El panel recomienda incluir las determinaciones de colesterol total y LDL previo a la evaluación de la decisión terapéutica, a diferencia del resto de los parámetros que no

AUTOR	ESTUDIO/ LUGAR	AÑO	n°	EDAD (AÑOS)	OBSERVACIONES
TURNBRIDGE	WICKHAM, INGLATERRA	1977			NO ASOCIACIÓN CON ENF. ISQUÉMICA
CANARIS G	COLORADO, USA	2000			>COL HIPO SC vs EU 224 mg% vs 214 mg% Comentario: PREVALENCIA 9,5% HIPO SC (TSH>5,1)
KANAYA A	USA	2002	2799	70-79	TSH>5,5 → >COL (9mg/dl) Comentario: POBLACIÓN BLANCA Y NEGRA
HUESTON W	NHANES, USA	2002	215		TSH 6,7-14,9 → NO RELACIÓN CON COL TOTAL; LDL ó TRIGLICÉRIDOS
JUNG C	COREA	2003	66260	20-80	>COL TOTAL y > LDL
WALSH J	AUSTRALIA	2005	2108		>COL y LDL (SÓLO SI TSH >10)
IQBAL A	TROMSO	2006	5143		> COL TOTAL > LDL y < Apo A1 NS POST AJUSTE EDAD Y BMI
ASVOLD B	HUNT	2007	30656		> TSH (EN RANGO NORMAL) > COL

Tabla 2 Estudios poblacionales que evalúan la asociación entre dislipemia e Hipo SC

resultan de utilidad por el momento.

Función cognitiva

Los resultados son conflictivos pero se acepta que en general no hay demasiadas diferencias en función neuropsicológica, síntomas depresivos, humor y memoria (excepto, tal vez, una ligera afectación de la memoria laboral pero no otras funciones de la memoria), comprobadas en estudios con RMN⁽¹⁹⁾ entre pacientes con Hipo SC y eutiroides.

C) Tratamiento del hipotiroidismo subclínico. ¿Cuándo tratar y cuándo no tratar? ¿Cuándo suspende y reevalúa?

Dosis de LT4.

Aunque existen controversias, la mayoría de los autores concuerdan en tratar rutinariamente a los portadores de Hipo SC con TSH mayor de 10 mUI/L y considerar cada caso en forma individual en pacientes con valores de TSH entre 4,5 a 10 mUI/L.

Otros autores sostienen que todos los pacientes deberían ser tratados, aún con pequeñas elevaciones de la TSH, siempre que tengan factores de riesgo.^(5, 7, 20)

El panel consensúa lo siguiente:

- 1.- Tratamiento de rutina con TSH mayor de 10 mUI/L.
- 2.- Considerar tratamiento con valores de TSH entre 4,5 y 10 mUI/L, en las siguientes situaciones:

- *Disfunción ovulatoria / Infertilidad (siempre)*
- *Embarazo e intención de embarazo (siempre)*
- *Síntomas/signos compatibles con Hipo SC*
- *Bocio nodular o difuso*
- *Hipotiroidismo autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto)*
- *Hipotiroidismo posquirúrgico o post ¹³¹I (siempre en pacientes con oftalmopatía).*
- *Autoinmunidad extratiroidea.*
- *Factores de riesgo cardiovascular, particularmente en individuos menores de 60 años.*

¿Cuándo suspende y reevalúa?

1.- Para confirmar diagnóstico cuando los elementos que lo avalan son insuficientes.

2.- Para confirmar persistencia o transitoriedad por ejemplo en Hipo SC diagnosticado durante la adolescencia o en el posparto. También en aquellos casos que suprimen TSH aún con dosis menores a las calculadas según peso corporal. La recuperación espontánea de la función tiroidea se ha descrito entre el 5 y el 61,5% de los casos. Los mayores porcentajes corresponden a pacientes con TPOAb negativos. ^(21, 22)

Dosis de LT4.

El tratamiento de reemplazo siempre debe realizarse con L-T4. Se recomienda utilizar dosis de 1.1-1.2 µg/Kg/día, dosis menores a las requeridas en el hipotiroidismo franco.

Nivel deseable de TSH bajo tratamiento con L-T4

El panel recomienda lograr niveles de TSH entre 1 y 2,5 mUI/L. Casos particulares corresponden a:

- 1.- Mujeres con infertilidad, intención de embarazo y embarazo, para las cuales el nivel óptimo de TSH recomendable es alrededor de 1mUI/L con el objetivo de minimizar los incrementos posteriores que habitualmente se requieren en estas situaciones.
- 2.- Cardiopatas/Añosos mayores de 70 años. El nivel deseado de TSH suele ser mayor, oscilando alrededor del límite superior del valor normal de referencia.

D) Evaluación del beneficio del tratamiento: ¿Cómo? ¿A qué tiempo? Efectos deletéreos y Riesgos de sobre tratamiento y como prevenirlo.

El objetivo del tratamiento del Hipo SC procura:

- 1.- Evitar la progresión al hipotiroidismo clínico.

La progresión está directamente relacionada con los mayores niveles de TSH y la positividad de los TPOAb. Según el estudio WHICKHAM la progresión anual se estimó en 4% en pacientes con TSH elevada y TPOAb positivos, 3% en los que tienen TSH elevada y 2% en los que sólo presentan TPOAb positivos.

Según otros autores, luego de un seguimiento de 3 a 10 años, la progresión al hipotiroidismo clínico osciló entre 5,5 y 43%. ^(21, 22, 23)

2.- Corregir síntomas y signos, especialmente los relacionados con la función cognitiva.

Si bien, puede no haber demasiadas diferencias entre Hipo SC y eutiroides, es razonable tener en cuenta esta sintomatología en el momento de la decisión terapéutica.

- 3.- Normalizar la dislipemia.

Estudios poblacionales demostraron que el tratamiento con L-T4 produce un leve descenso de los valores de colesterol total (aproximadamente de 15 mg%) y de LDL, que se acentúa con niveles de TSH basales más elevados y colesterol pre

tratamiento mayor a 240 mg%. Si bien el nivel de reducción logrado es escaso (6% del colesterol total), podría contribuir al descenso de la enfermedad cardíaca isquémica.

4.- Disminuir la mortalidad cardiovascular.

La mayoría de los estudios poblacionales no encuentra influencia del Hipo SC sobre la mortalidad a largo plazo. Solamente en una población japonesa de varones se detectó un riesgo aumentado. ⁽²⁴⁾

Monitoreo del tratamiento: ¿Cómo? ¿A qué tiempo?

Puede administrarse la dosis plena calculada de L-T4 en pacientes jóvenes exentos de riesgo.

El panel aconseja la evaluación de signos, síntomas y monitoreo de los valores de TSH en no menos de 90 días de estar recibiendo la dosis indicada. Las mujeres que se embaracen o planeen hacerlo deben estar advertidas de concurrir al médico inmediatamente para evaluar el reajuste de dosis. Confirmado el embarazo, recomendamos efectuar controles según evaluación de cada caso en particular siendo mensuales en la mayoría de los mismos. (Recordamos que el tóxico Hipo SC y embarazo no se desarrolla en profundidad dado que fue tratado en un consenso previo de FASEN).

Efectos deletéreos . Riesgos de sobretratamiento y cómo prevenirlo.

El riesgo asociado con la terapia de reemplazo con L-T4 en pacientes con Hipo SC podría ocurrir en pacientes:

1) que tengan una enfermedad coronaria clínicamente establecida

2) con enfermedad coronaria subyacente, especialmente añosos

El tratamiento en estos casos debe iniciarse con dosis mínimas y aumentos paulatinos con estricta vigilancia clínica y bioquímica.

3) con hipertiroidismo subclínico iatrogénico debido a sobredosis hormonal.

Esta situación se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes sustituidos con hormona tiroidea. En lo que respecta a cómo prevenir el riesgo de sobretratamiento es imprescindible el monitoreo bioquímico periódico. El panel recomienda hacerlo cada 6 a 12 meses, a menos que algún factor de los evaluados se modifique.

Conclusiones

El hipo SC tiene alta prevalencia, no obstante su pesquisa no se recomienda en la población general sino en grupos de riesgo. Su manejo difiere dependiendo de los niveles de TSH, considerando el tratamiento si la misma es mayor de 10 mUI/L. En el 75-80% de los casos ⁽²⁵⁾, los pacientes se presentan con valores de TSH entre 5 y 10 mUI/L. Por el momento, el tratamiento en este subgrupo debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, presencia de síntomas y condiciones médicas asociadas.

La evidencia actual muestra que la población de edad

media se beneficia más del tratamiento que los añosos.

La presencia de un Hipo SC durante el embarazo impone obligatoriedad de tratamiento dado que disminuye la morbimortalidad materno-fetal.

Bibliografía

1. **Cooper DS.** Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345:260-265, 2001
2. **Hallowell J, Staehling W, Flanders D, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L.** Serum TSH, T4 and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabol* 87: 489-499, 2002
3. **Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E.** The Colorado Thyroid disease Prevalence Study *Arch Intern Med* 160: 526-534, 2000
4. **Spencer C.** Thyroid testing for the new millennium. *Thyroid* 13: 2-34, 2003
5. **Wartofsky L, Dickey R.** Controversy in Clinical Endocrinology. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5483-5488, 2005
6. **Surks M, Hollowell J.** Age-Specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid anti-obodies in US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4575-5482, 2007
7. **Surks M, Ortiz E, Daniels G, Sawin C, Col N, Cobin R, Franklyn J, Hershman J, Burman K, Denke M, Gorman C, Cooper R, Weissman N.** Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291, Nº 2: 228-238, 2004
8. **Biondi B and Cooper D.** The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction *Endocrine Reviews* 29: 76-131, 2008
9. **Gussekloo J, van Exel E, de Craen A, Meinders A, Frolich M, Westendorp R.** Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 292:2591-2599, 2004
10. **Singer R.** Mortality in a complete 4-year follow up of 85-year-old residents of Leiden, classified by serum level of thyrotropin and thyroxine. *J Insur Med* 38:14-19, 2006
11. **Mariotti S, Cambuli V.** Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid* 17:1067-1073, 2007
12. **Duntas L, Wartofsky L** Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence ?. *Thyroid* 17:1075-1084, 2007
13. **McDermott M and Ridgway E.** Clinical Perspective: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4585-4590, 2001
14. **Kanaya A, Harris F, Volpato S, Perez-Stabile E, Harris T, Bauer D.** Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in and older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 162:773-779, 2002
15. **Jung C, Sung K, Shin H, Rhee E, Lee W, Kim B, Kang J, Kim H, Kim S, Lee M, Park JR, Kim S.** Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio Korea. *Korean J Intern Med* 18:146-153, 2003
16. **Walsh J, Bremmer A, Bulsara M, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, Michelangeli V.** Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease *Arch Intern Med* 165: 2467-2472, 2005
17. **Hak E, Pols H, Visser T, Drexhage H, Hofman A, Witteman J.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278, 2000
18. **Iqbal A, Schirmer H, Lunde P, Figenschau Y, Rasmussen K, Jorde R.** Thyroid stimulating hormone and left ventricular function *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3504-3510, 2007
19. **Samuels M, Schuff K, Carlson N, Carello P, Janowsky J.** Health Status, mood and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinology Metab* 92:2545-2551, 2007
20. **Gharib H, Tuttle R, Baskin J, Fish L, Singer P, McDermott.** Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metabol* 90: 581-585, 2005
21. **Diez J, Iglesias P.** Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinology Metab* 89:4890-4897, 2004
22. **Rosario P, Bessa B, Valadao M, Purisch S.** Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid* 19:9-12, 2009
23. **Huber G, Staub J, Meier CH, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman L.** Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinology Metab* 87: 3221-3226, 2002
24. **Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K.** Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3365-3370, 2004
25. **Fatourechi V.** Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians *Factors Mayo Clin Proc* 84: 65-71, 2009

Mesa 2 Hipertiroidismo Subclínico

Paula Mereshian, Liliana Bergoglio, Gabriela Brenta, Ana María Orlandi (en representación del Panel de Expertos)

a) Definición. Diagnóstico. Síntomas y signos clínicos. Valores de corte de TSH basal. Cuántas determinaciones y con qué periodicidad para confirmarlo. Utilidad del dosaje de TPOAb, TRAb, Captación de ^{131}I e imágenes. Diagnóstico diferencial con otras causas de TSH inhibido. Utilidad de efectores periféricos de HT.

Se define como hipertiroidismo subclínico (H+ SC) a la condición de valores de TSH sérica por debajo del límite inferior del rango de referencia con niveles de hormonas tiroideas (HT) dentro del rango normal, con síntomas y/o signos de hipertiroidismo escasos o ausentes, habiéndose excluido otras causas de TSH baja ⁽¹⁾.

Deberíamos considerar dos categorías de términos para definir niveles de TSH por debajo del límite inferior:

a) TSH indetectable: la que está por debajo de la sensibilidad funcional (SF) de los métodos de 3ª generación, es decir $< 0,01\text{mU/L}$ o $0,1$ para los métodos menos usados de 2ª generación.

b) TSH baja, inhibida o suprimida (en distintos grados): la que está entre la SF del método y el límite inferior del rango de referencia.

Etiología

El H+SC puede ser persistente o transitorio. Las causas del H+SC persistente pueden ser divididas en endógenas: enfermedad de Graves, nódulo autónomo y bocio multinodular (BMN), y exógenas, que obedecen al sobretratamiento con hormona tiroidea. El H+SC transitorio, por su parte, es debido principalmente a diferentes tipos de tiroiditis.

Prevalencia

Dependiendo de los niveles de TSH considerados, del aporte de yodo de la población analizada y de la edad de los pacientes, estudios poblacionales en áreas yodo suficientes, muestran una prevalencia del 0,5 al 0,8% para valores de TSH menores a $0,1\text{mU/L}$, y de hasta 3% para valores de TSH entre $0,1$ y $0,4\text{mU/L}$ para H+SC endógeno. En sujetos mayores de 60 años ya sea con TSH indetectables o bajas, esta proporción aumenta de 3 a 6%. Respecto al H+SC iatrogénico, la alteración afecta a un 15 - 20% de los pacientes hipotiroideos tratados ^(2, 3).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta disfunción, se utilizan las determinaciones de TSH y de hormonas tiroideas totales y/o libres.

De acuerdo a su origen, el H+ SC se divide en exógeno

y endógeno. El exógeno es consecuencia del uso de dosis excesivas de levotiroxina (LT4) en el tratamiento del hipotiroidismo o de dosis supresivas de TSH para el tratamiento del bocio nodular no tóxico y del cáncer de tiroides. Se considera de origen endógeno a aquel que se produce por liberación de hormonas tiroideas en distintos trastornos de la glándula tiroidea ⁽⁴⁾.

Debe determinarse si los síntomas son de carácter persistente y progresivo, especialmente ante riesgo cardiovascular, o si por el contrario son de naturaleza reversible.

Grupos de expertos ^{4, 5} dividen según los niveles de TSH en:

1) Pacientes con niveles bajos pero detectables de TSH ($0,1 - 0,4\text{mU/L}$)

2) Pacientes con TSH indetectable ($< 0,1\text{mU/L}$)

Síntomas y signos clínicos

Entre los efectos adversos a tener en cuenta en un paciente adulto con H+SC se incluyen posibles alteraciones óseas, del estado de ánimo y área neurocognitiva, del sistema cardiovascular y del metabolismo. Se considera que el grado de afectación en cada patología, tiene relación con el nivel de supresión de TSH y con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Si bien el conjunto de síntomas y signos es, a menudo, en esta entidad de carácter moderado, debería considerarse su efecto sobre la calidad de vida, especialmente en sujetos añosos, en quienes el H+SC puede estar enmascarado.

En diversos trabajos se ha evaluado la presencia de síntomas y signos de H+ en pacientes con H+SC comparados con sujetos normales.

En el caso de pacientes con H+SC de causa exógena, síntomas como palpitaciones, temblor, intolerancia al calor, transpiración, nerviosismo y ansiedad, redujeron la sensación de bienestar comparados con sujetos normales ⁽⁶⁾.

En general, los pacientes bajo dosis supresivas de LT4 pueden tener síntomas o signos de exceso de hormona tiroidea, los cuales deberían ser considerados al momento de decidir el nivel de TSH buscado.

En el caso del H+SC de causa endógena, varios autores han encontrado que los pacientes, presentan un score de Wayne similar a pacientes con H+ clínico y peor que sujetos normales, hallazgos aún más pronunciados en sujetos añosos ^(7,8).

Se ha observado una reducción en la calidad de vida

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

en cuanto a patrones mentales y físicos. Sin embargo, en el H+SC endógeno, los síntomas y signos, son mucho menos severos y específicos comparados con el H+ clínico y guardan relación con la edad, la duración del hipertiroidismo y la sensibilidad individual del paciente.

En pacientes con H+SC, han sido descriptos entre otros hallazgos, mayores patrones de ansiedad, miedos, hostilidad e incapacidad para concentrarse. Sin embargo, los estudios al respecto son conflictivos. En presencia de niveles de TSH suprimidos, se ha encontrado una mayor prevalencia de desórdenes afectivos, especialmente depresión en mujeres y manía en hombres. En un estudio poblacional realizado sobre 1846 individuos mayores de 55 años, los sujetos con H+SC, presentaron un riesgo tres veces más alto de demencia (mayor en pacientes con TPOAb elevados) y enfermedad de Alzheimer⁽⁹⁾; sin embargo, otros autores no encontraron tal asociación.

Valores de corte de TSH basal

Si bien ha habido profusa discusión con respecto al límite superior de TSH, menos estudios han abordado el tema del límite inferior⁽¹⁰⁾.

Los programas de control de calidad externos, demuestran que los distintos ensayos de TSH informan valores diferentes de acuerdo a las especificidades de los respectivos anticuerpos monoclonales hacia las diferentes isoformas de la hormona.

Estas diferencias son más significativas entre métodos a concentraciones < a 0,2 mU/L.

Con el nuevo rango de referencia empírico de TSH (0,3- 3,0 mUI/L) propuesto por la AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) como una manera de uniformar las numerosas variables que influyen en el mismo, ese límite inferior está avalado por estudios que demuestran que, una TSH por debajo del mismo, podría estar indicando un H+SC subyacente y en pacientes añosos, asociarse con un aumento en el riesgo de mortalidad cardiovascular, especialmente en áreas yododeficientes⁽⁴⁾.

Si bien, el límite inferior del rango de referencia será siempre el percentilo 2,5 del método de laboratorio utilizado para determinar TSH, si aceptamos como límite inferior el del rango empírico (0,3 mU/L) habida cuenta que los umbrales pueden ser muy diferentes para los distintos métodos, *este panel considera una TSH baja característica de H+SC entre 0,01 y 0,3 mU/L.*

Sin embargo, como ya fue mencionado, las recomendaciones con respecto a disfunción tiroidea subclínica son diferentes en su manejo, dependiendo de si la concentración de TSH es < 0,1 o está entre 0,1 y 0,4 mU/L, los cuales corresponden a la sensibilidad funcional (SF) y al percentilo 2,5 del estudio poblacional NHANES III respectivamente. ¿Cuántas determinaciones y con qué periodicidad son necesarias para confirmarlo?

Dada la gran variabilidad intraindividual de TSH, las guías de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) aconsejan que para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea, tanto una TSH ligeramente alta o baja, debería ser confirmada con una segunda determinación realizada luego de 6 a 8 semanas de la primera⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la frecuencia con la que el H+SC progresa a H+ clínico depende principalmente del nivel inicial de TSH y de la causa del H+ endógeno.

En la Enfermedad de Graves el valor de TSH tiene más posibilidad de revertir a valores normales o progresar rápidamente a un H+ clínico, a diferencia del BMN que suele tener un curso más indolente.

Algunos estudios muestran que el H+SC evaluado cada 1 a 4 años puede evolucionar a H+ clínico a una tasa de 1- 5% por año^(12,13); mientras que en pacientes añosos con TSH entre 0,1 y 0,4 mU/L la progresión hacia el H+clínico es rara (aproximadamente 1% por año)⁽¹⁴⁾.

En pacientes con TSH <0,1mU/L, se encontró una mayor tasa de progresión al hipertiroidismo franco (30%) a dos años de seguimiento, asociada a mayor prevalencia de BMN⁽¹⁵⁾.

En otro trabajo en pacientes mayores de 60 años con 10 años de seguimiento, sólo el 4,3% desarrolló H+ clínico⁽¹⁶⁾.

Los resultados de los distintos estudios sugieren que la TSH debería ser monitoreada regularmente en pacientes con H+SC endógeno para evaluar si la enfermedad es persistente o progresiva.

En sujetos con TSH entre 0,1 y 0,4mUI/L no tratados con LT4, se aconseja repetir el dosaje de TSH para su confirmación. Los expertos recomiendan medir T4 libre (T4L) y T3 total (T3T) o T3 libre (T3L) para descartar hipotiroidismo central o Síndrome del enfermo eutiroideo (NTD).

Existen circunstancias clínicas como por ejemplo aquellas planteadas por pacientes con fibrilación auricular (FA), enfermedad cardíaca u otra condición médica seria, que obligan a repetir la determinación de TSH en el lapso de dos semanas. Si estos factores están ausentes, la repetición podría realizarse cada tres meses.

Si el nivel de TSH permanece entre 0,1 y 0,4 mU/L, con T4L y T3 normales, en ausencia de síntomas y/o signos (FA, otras arritmias, enfermedad cardíaca) la reevaluación podría hacerse cada 3 a 12 meses.

En pacientes con TSH < de 0,1mU/L, se recomienda repetir TSH con T4L y T3 total o libre dentro de las 4 semanas de la determinación inicial. Si el paciente tiene síntomas o signos de enfermedad cardíaca, FA, arritmias, es añoso o presenta otra condición que requiera diagnóstico y tratamiento urgentes, pueden repetirse las pruebas a intervalos más cortos.

Es conveniente considerar que en pacientes con BMN, si bien el H+ progresa lentamente, frente a una carga de

yodo, se puede precipitar un H+ severo, siendo perentorio una reevaluación de la función tiroidea.

Recomendación del panel:

Una TSH por debajo del límite inferior empírico (0,3 mU/L) debería confirmarse en un intervalo entre 6 y 8 semanas para diagnosticar H+SC. En pacientes con factores de riesgo, el intervalo puede acortarse y repetirse la determinación en dos semanas.

Sin embargo, debe tomarse en consideración que el umbral para el tratamiento depende especialmente de factores específicos de cada paciente, y esto puede no ser equivalente al límite inferior del rango de referencia.

Utilidad del dosaje de TPOAb, TRAb

No hay consenso generalizado sobre determinar inicialmente TPOAb junto con TSH, salvo en algunas situaciones particulares, como por ejemplo el embarazo. Sin embargo, de la misma manera que después de confirmar una TSH alta, la determinación de TPOAb resulta útil para establecer que la autoinmunidad es la causa de hipotiroidismo, lo mismo podría aplicarse a una TSH baja confirmada por repetición, para establecer una causa autoinmune, es decir detectar de manera temprana una enfermedad de Graves.

En los últimos años se ha demostrado que los nuevos ensayos de TRAbs permiten diferenciar hipertiroidismo autoinmune por Enfermedad de Graves del bocio multinodular tóxico no autoinmune, lo cual es necesario para una correcta decisión terapéutica (17).

Recomendación del panel:

La determinación de TSH debería ser acompañada de TPOAb en la evaluación inicial de la función tiroidea.

La determinación de TRAb en H+SC podría estar justificada especialmente ante sospecha de hipertiroidismo de causa autoinmune en bocio multinodular y en embarazo.

Captación de ¹³¹I e imágenes

El Bocio uni o multinodular autónomo tóxico es la causa más frecuente de H+SC.

El estudio centellográfico y la captación a las 24 h. son métodos muy valiosos para su diagnóstico etiológico.

El H+ debido a diversas formas de tiroiditis destructivas cursa con cifras de captación cercanas al 0%. Contrariamente, los pacientes con Enfermedad de Graves presentan una captación moderada o francamente elevada con una imagen centellográfica homogénea. Los adenomas autónomos muestran la típica imagen del nódulo caliente hipercaptante, mientras que en el bocio multinodular tóxico se observan áreas calientes únicas o múltiples, aunque lo más frecuente es el característico patrón moteado o heterogéneo. Otro radioisótopo empleado en el diagnóstico diferencial del H+SC es el Tc^{99m}MIBI de potencial uso en la Tiroiditis por amiodarona.

Según las Guías de la American Thyroid Association (ATA) (18) en presencia de TSH baja, el estudio centello-

gráfico debe hacerse junto con la ecografía para evaluar el comportamiento de los nódulos especialmente si son mayores a 1 – 1,5 cm y recomendar el estudio citológico.

La European Thyroid Association extiende la recomendación a pacientes con BMN en áreas deficientes de yodo, aún si la TSH permanece en rango normal, con el objetivo de diferenciar la presencia de tejido autónomo.

Recomendación del panel:

Realizar captación de ¹³¹I y centellograma tiroideo en aquellos pacientes en los que se confirma TSH baja o indetectable

Diagnóstico diferencial con otras causas de TSH inhibida

- Retraso en la recuperación de células productoras de TSH luego de tratamiento de hipertiroidismo (readaptación demorada del eje hipofiso tiroideo)
- Embarazo (especialmente en 1º trimestre)
- NTI
- Administración de drogas (dopamina, corticoides)
- Hipotiroidismo central (en general se acompaña de T4 normal baja o baja)
- Enfermedades psiquiátricas
- Depuración disminuida de hormonas tiroideas relacionada con la edad
- Presencia de anticuerpos heterófilos (HAMA)

En pacientes hospitalizados, el diagnóstico de H+ puede ser un desafío, porque una TSH suprimida es menos específica que en pacientes ambulatorios, y porque los inmunometodos corrientes de T4L pueden dar valores inapropiadamente bajos o altos en pacientes eutiroideos. Por lo tanto, es más adecuado utilizar un intervalo más amplio (0,05 -10mU/L)(11) teniendo en cuenta que la TSH puede volverse transitoriamente subnormal en la fase aguda y elevada en la fase de recuperación de un NTI.

Una TSH < 0,01mU/L indica verdadero H+, mientras que en todas las situaciones antes mencionadas, una TSH baja pero detectable indica con mayor probabilidad un estado de enfermedad transitoria.

Utilidad de efectores periféricos de HT

La literatura es controvertida en cuanto a la real utilidad de marcadores bioquímicos de acción periférica de HT, tales como fosfatasa alcalina, SHBG, osteocalcina, enzimas hepáticas, colesterol, glucemia, recuento de leucocitos, fibrinógeno, consumo de oxígeno, etc.

Por tal motivo, el panel no recomienda su uso de forma rutinaria.

Los efectores clínicos serán discutidos en los próximos puntos.

b) Riesgo cardiovascular en el hipertiroidismo subclínico. Efecto de la edad y duración del mismo. Fibrilación Auricular sin causa: ¿determinación de TSH sistemático (pesquisa) o solo en pacientes con factores de riesgo de disfunción tiroidea?

B) Riesgo cardiovascular en el H+SC

Se ha descrito un aumento de la frecuencia cardíaca, del espesor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo (VI), así como un incremento de la fracción de acortamiento y del índice de masa de VI en pacientes con H+SC. A su vez, se ha reportado disminución de la función diastólica en reposo y sistólica post ejercicio⁽⁴⁾. El H+SC también se ha vinculado a la mayor aparición de arritmias cardíacas. En el estudio Framingham se demostró un riesgo triplicado de FA luego de 10 años de seguimiento en una población mayor de 65 años con TSH basales menores a 0,1 mU/L⁽⁴⁾. Estudios posteriores en donde se incluyeron pacientes con H+SC endógeno y valores de TSH por debajo de 0,4 mU/L también hallaron un aumento en la incidencia de FA, incluso luego de ajustar por edad, sexo y otros factores precipitantes de arritmia⁽⁴⁾, mostrando que el H+SC es un factor de riesgo independiente de FA. Como confirmación de la certeza de dichos estudios, recientemente se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de T4L y la prevalencia de FA aún con hormonas tiroideas dentro del rango de normalidad⁽⁴⁾. Aunque son pocos los estudios que han analizado una respuesta de los parámetros cardiovasculares alterados frente al tratamiento del H+SC, existen datos que demuestran que muchas de estas alteraciones serían reversibles⁽⁴⁾.

Efecto de la edad y duración del H+SC

En una población de sujetos mayores de 60 años, con una sola determinación inicial de TSH menor a 0,5 mU/L (6% sobre un total de 1191) se observó luego de 10 años de seguimiento, un aumento de la mortalidad global y de origen cardiovascular⁽⁴⁾. También se ha demostrado dicho efecto en pacientes con enfermedad cardíaca. Sin embargo, no todos los estudios epidemiológicos parecen coincidir en un exceso de mortalidad en el H+SC. Walsh y col.⁽⁴⁾ no observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de enfermedad coronaria ni mortalidad de origen cardiovascular en pacientes con H+SC dentro de su población de 2108 sujetos seguidos durante 20 años, si bien, en este estudio, el promedio de edad fue más bajo que en los estudios previamente mencionados. Del mismo modo, Cappola y col.⁽⁴⁾ no hallaron un aumento de mortalidad en su estudio prospectivo.

En el metaanálisis realizado por Haentjens y col.⁽¹⁹⁾ donde se incluyeron los trabajos arriba mencionados junto con otros en situaciones particulares como sujetos octogenarios, pacientes de geriátrico recuperándose de ACV o en postoperatorio de cadera y diabéticos, se concluyó que el H+SC aumentaría en un 40 % la mortalidad sobre todo en adultos mayores de 60 años y de sexo masculino. Fibrilación auricular sin causa: ¿determinación de TSH sistemática (pesquisa) o sólo en pacientes con factores de riesgo de disfunción tiroidea?

TABLA 1: Estudios epidemiológicos: mortalidad en H+SC

	n	Edad (años)	Seguimiento (años)	TSH mU/L	Mortalidad
Parle et al. Lancet 2001	1191	> 60	10	< 0,5	Aumentada
Iervasi et al. Arch Intern Med 2007	3121 Cardíacos	61	3	< 0,3	Aumentada
Walsh et al. Arch Intern Med 2005	2108	17- 89	20	< 0,4	Similar a población eutiroides
Cappola et al. JAMA 2006	3233	>65	13	< 0,4	Similar a población eutiroides

TABLA 2: Asociación entre H+SC y prevalencia o incidencia de FA

	n	Edad (años)	Seguimiento (años)	Tipo de H+SC	TSH mU/L	Riesgo Estimado
Tenerz et al (J Int Med 1990)	80	> 65	2	endógeno	<0,1	2,8
Sawin et al. (NEJM 1994)	2000	> 60	10	Exo y endógeno	<0,1	3,1 Riesgo relativo
Auer et al. (AHJ 2001)	23638	> 45 controles	transversal	endógeno	<0,4	5,2 Riesgo relativo
Cappola et al. (JAMA 2006)	3233	> 65	13	endógeno	<0,4	1,98 relación de riesgo ajustada
Gammage et al. (Arch Int Med 2007)	5860	> 60	transversal	endógeno	<0,4	2,2 relación de Odds

Si bien el H+ es una causa secundaria infrecuente de FA (alrededor del 1%) en pacientes en los que se sospecha posible patología tiroidea, se recomienda efectuar una pesquisa agresiva. En pacientes con antecedentes de tratamiento con radioyodo, radioterapia externa, cirugías previas, historia familiar de autoinmunidad, tiroides palpable, que consultan por otras razones, entre ellas FA sin causa aparente, debería evaluarse la función tiroidea con una determinación de TSH⁽⁵⁾.

Las guías para el manejo de pacientes con FA, recomiendan evaluar la función tiroidea ante un primer episodio de FA, cuando la frecuencia ventricular es difícil de controlar o cuando la FA recidiva inesperadamente luego de la cardioversión⁽²⁰⁾.

Recomendación del panel: *No se recomienda pesquisa sistemática, sino ante pacientes con factores de riesgo de disfunción tiroidea y FA sin causa aparente, o ante FA con respuesta deficiente al tratamiento específico*

c) Efecto sobre el hueso en el hipertiroidismo subclínico.

Efecto de la edad y duración del mismo. Efecto del TRAb.

Efecto sobre el hueso en el hipertiroidismo subclínico

Las hormonas tiroideas tienen un efecto resorptivo directo sobre el hueso y el H+ franco se asocia con aumento de la resorción ósea con riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas. Se halló un riesgo aumentado de fracturas especialmente en pacientes mayores de 50 años, siendo los sitios más frecuentemente afectados la columna vertebral y el antebrazo.

La supresión de TSH producida por LT4 posiblemente no afecte la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres premenopáusicas ni varones, aunque se observan hallazgos conflictivos en cáncer de tiroides.

Existen datos acerca de la DMO en mujeres posmenopáusicas con H+ leve de causa exógena encontrándose disminuida tanto en estudios transversales como longitudinales⁽²¹⁾. En ellas, el recambio óseo estaría acelerado por efecto de la LT4 dependiendo del grado de supresión de TSH y de la ingesta de calcio en la dieta⁽²¹⁾.

Los efectos del H+SC endógeno podrían estar influenciados por la duración de la enfermedad y la asociación con otros factores de riesgo de pérdida de masa ósea, siendo el hueso cortical el más particularmente afectado.

Hay escasos reportes sobre el efecto del H+SC endógeno sobre DMO y los marcadores de recambio óseo, los cuales se encontraron significativamente más altos en pacientes con TSH persistentemente suprimida comparados con mujeres con TSH normal, lo que sugiere que podría ser necesario normalizar los niveles de TSH durante la terapia para mejorar el recambio óseo⁽²¹⁾.

También, existen pocos estudios acerca del riesgo aumentado de fracturas en el H+SC. Uno de ellos, de carácter prospectivo reportó riesgo aumentado de fractura de

cadera y columna en mujeres mayores de 65 años tratadas con LT4, con valores de TSH $\leq 0,1$ mU/L⁽²¹⁾. Un grado de supresión de TSH más leve, ayudaría a mejorar la DMO y los marcadores óseos, especialmente en H+SC exógeno, mientras que deberán ser clarificados los beneficios del tratamiento sobre la DMO en pacientes con H+SC endógeno.

d) Tratamiento del hipertiroidismo subclínico. Cuándo tratar y cuándo no tratar. Tratamiento con antitiroideos, cuándo y cómo. Tratamiento radical: cuándo y cómo. Otros tratamientos.

Tratamiento del hipertiroidismo subclínico

Si bien no hay estudios prospectivos, randomizados, controlados, doble ciego que demuestren el beneficio del tratamiento del H+SC, existen distintos consensos que coinciden en que el objetivo del tratamiento es mantener la TSH en el rango normal. Asimismo, la decisión de adoptar una conducta terapéutica depende de varios factores:

- Nivel de TSH
- Edad del paciente
- Sexo
- Condiciones clínicas asociadas (FA, OTP, síntomas, signos)
- Persistencia o transitoriedad del H+SC

El tratamiento en pacientes con TSH por debajo de 0,1 mU/L se recomienda en mayores de 60 años y/o con riesgo aumentado por condiciones asociadas.

En una encuesta de la ATA, el 84% de los participantes consideró mantener una conducta expectante en mujeres premenopáusicas sin condiciones clínicas asociadas con niveles de TSH bajos pero detectables, mientras que sólo el 58% consideró igual conducta en el mismo grupo etáreo con TSH indetectable.

En mujeres posmenopáusicas con TSH baja pero detectable, se recomendó conducta expectante en el 63%. Sin embargo, con niveles de TSH indetectables la mayoría recomendó tratamiento⁽²²⁾.

Por el contrario, en pacientes ancianos con TSH baja o indetectable, debería considerarse el tratamiento definitivo debido al riesgo de FA u osteoporosis, siendo en estos la dosis de radioyodo la conducta terapéutica preferida⁽⁴⁾.

El tratamiento del H+SC exógeno que aparece en el curso de la terapia de reemplazo, debería ser la reducción de la dosis de LT4 buscando individualizar el objetivo terapéutico de TSH: entre 1y 2,5 mU/L en pacientes jóvenes y de mediana edad, entre 3 y 4 mU/L en individuos entre 60 y 75 años y entre 4 y 6 mU/L en individuos mayores de 70 años⁽²³⁾. En pacientes con patología nodular tiroidea benigna, las guías recientes no recomiendan terapia supresiva, pero si la misma debe ser instituida, los objetivos del tratamiento no deberían estar por debajo de TSH <0,5 mU/L⁽²⁴⁾.

En pacientes con cáncer de tiroides, se reconocen tres objetivos en relación a los niveles de TSH según el tiempo desde la cirugía y los factores de persistencia y/o recurrencia: Alto riesgo < 0,01mU/L - Riesgo moderado 0,01-0,1mU/L - Bajo riesgo 0,1 – 1mU/L ⁽²⁵⁾.

Recomendación del panel:

Se recomienda conducta expectante y seguimiento longitudinal en mujeres premenopáusicas y en ausencia de condiciones clínicas asociadas.

En sujetos mayores de 60 años con o sin factores de riesgo, se recomienda tratamiento.

En el caso de pacientes con patología nodular benigna y con condiciones clínicas asociadas, se aconseja buscar el grado más leve de supresión (TSH no < a 0,5 mU/L o no instituir tratamiento).

En pacientes con H+SC durante el tratamiento por carcinoma de tiroides, ajustar dosis de LT₄, siguiendo objetivos de TSH en relación al tiempo de cirugía y factores de persistencia y/o recurrencia del paciente

Tratamiento con antitiroideos: ¿cuándo y cómo?

Las modalidades de tratamiento varían según la etiología del H+SC, independientemente de la edad y no hay estudios controlados que comparen la eficacia de los mismos, se trate de Antitiroideos (ATT), dosis terapéutica de I131 (DT) o cirugía (Cx).

La mayoría de los autores recomienda el uso de ATT en pacientes jóvenes con Enfermedad de Graves moderada, mientras que el tratamiento de elección en el bocio multinodular tóxico fue la dosis radioactiva con ¹³¹I, siendo las drogas antitiroideas o cirugía elegidas sólo por una minoría ⁽²²⁾.

Los pacientes jóvenes con síntomas de H+ que presentan TSH indetectable deberían tratarse con ATT durante 3 a 6 meses para normalizarla. Este tratamiento puede ser usado para evaluar el beneficio de esta normalización sobre la calidad de vida, frecuencia cardíaca y extrasístoles, antes de instaurar el tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía. En estos casos, dosis bajas de ATT generalmente normalizan la TSH en el H+SC y como alternativa, podrían considerarse los betabloqueantes.

Sin embargo, el tratamiento definitivo debería ser considerado en pacientes sintomáticos, con enfermedad cardíaca subyacente, FA o hipertrofia ventricular izquierda, en los cuales es prudente antes del mismo, indicar dosis bajas de ATT para evitar un empeoramiento del compromiso cardiológico.

Tratamiento radical

Las opciones para el tratamiento radical se basan en las mismas consideraciones que en el H+ clínico.

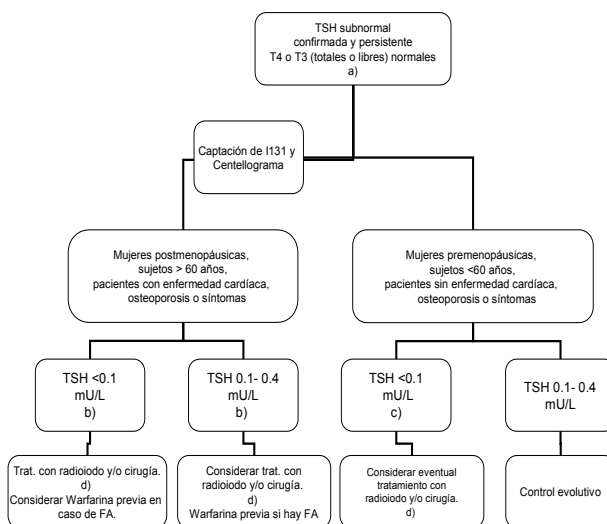
Otros tratamientos

Los betabloqueantes pueden ser considerados como un tratamiento alternativo para disminuir el riesgo cardiovas-

cular en pacientes con H+SC endógeno, hasta tanto los ATT ejerzan su pleno efecto terapéutico o en la preparación para DT o cirugía. Del mismo modo, han sido propuestos en el H+SC exógeno, en pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo con una hiperrespuesta adrenérgica a las altas dosis de LT₄ requeridas.

En relación a los anticoagulantes, existen posiciones divergentes en cuanto a su implementación en pacientes jóvenes con FA de corta evolución y sin cardiopatía subyacente, y en quienes se espera una rápida conversión a ritmo sinusal luego del tratamiento del H+SC. En estos casos, la aspirina podría ser una alternativa útil para la reducción de riesgos tromboembólicos. Contrariamente, en sujetos añosos con cardiopatía sospechada o conocida, o en aquellos con FA crónica, la terapia anticoagulante está recomendada ⁽²⁶⁾.

Algoritmo Diagnóstico y terapéutico del H+SC - Modificado de Cooper (2007) y Biondi (2008)



a) Se recomienda como valoración de 1º paso de función tiroidea efectuar TSH y TPOAb

b) Se recomienda realizar DMO

c) Se recomienda realizar DMO si hay factores de riesgo para OTP

d) Se recomienda el uso de ATT por tiempos breves antes del tratamiento definitivo con DT o cirugía, o en el caso de considerar el diagnóstico de Enfermedad de Graves o en jóvenes sintomáticos con TSH indetectable

Conclusiones - Recomendación final

Ante la sospecha de H+SC (TSH baja, HT normales), este panel considera que el diagnóstico debe ser confirmado con una segunda determinación de TSH de tercera generación

realizada a un intervalo entre 6 a 8 semanas de la primera.

Si bien, se acepta como rango de referencia de TSH, el empírico (0,3-3,0 mU/L) propuesto por la AACE, este panel enfatiza que las decisiones de tratamiento deberán basarse en factores específicos de cada paciente (factores de riesgo, edad, comorbilidades) y no en el límite inferior poblacional del rango de TSH que se considere, ya sea este el experimental o el empírico.

Bibliografía

- Ross D. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 30:245-263; 2001
- Hollowell J, Staehling N; Flanders W, Hannon W, Gunter E; Spencer C y col. 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* 87:489-99, 2002
- Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-531;2000
- Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction *Endocr Reviews* 29:76-131, 2008
- Surks M y col. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management *JAMA* 291:228-238, 2004
- Shapiro L, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance R, Lee M, Nanna M, Ferrick K, Surks M. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin- suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2592-2595, 1997
- Stott D, McLellan A, Finlayson J, Chu P, Alexander W. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid over activity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med* 78:77-84, 1991
- Sgarbi J, Villaca F, Garbeline B, Villar H, Romaldini J. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1672-1677, 2003
- Kalmijn S, Mehta K, Pols H, Hofman A, Drexhage H, Breteler M. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:733-737, 2000
- Goichot B, Sapin R, Schlienger J. Subclinical Hyperthyroidism: Considerations in Defining the Lower Limit of the Thyrotropin Reference Interval. *Clin Chem* 55: 420-424, 2009
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, y col. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* 13: 1, 2003. [Versión castellana: Bergoglio L, Mestman J. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Rev Argent Endocrinol Metab* 42: 1-134, 2005
- Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P, Wilson P, Benjamin E, D'Agostino R. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249-1252, 1994
- Parle J, Franklyn J, Cross K, Jones S, Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34:77-83, 1991
- Rosario P. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L: a prospective study. *Clin End (OXF)* 2009, Epub ahead of print
- Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med* 228:229-233, 1990
- Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M, Boyle P, Franklyn J. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358:861-865, 2001
- Wallaschofski H, Kuwert T, Lohmann T. TSH-receptor autoantibodies - differentiation of hyperthyroidism between Graves' disease and toxic multinodular goitre. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 112(4):171- 4, 2004
- Cooper D y col. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. ATA Guidelines Taskforce. *Thyroid* 16:2,1-34, 2006
- Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 159(3):329-41, 2008
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC Vol.* 38, No. 4, 2001
- Sánchez A, Ercolano M. Impacto óseo del hipertiroidismo en hipertiroidismo. Gauna A, Novelli JL, Sánchez A. pag. 261-273, 2008
- McDermott M, Woodmansee W, Haugen B, Smart A, Chester Ridgway E. The Management of Subclinical Hyperthyroidism by Thyroid Specialists. *Thyroid* 13: 12, 1133-1139, 2003
- Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way?. *Eur J Endocrinol* 159: 343-345, 2008
- Gerez A, Orlandi A, Rezzonico J, Schnitman M, Silva Croome MC. Tratamiento del bocio nodular y polinodular no tóxico benigno eutiroideo *Rev Argent Endocrinol Metab* 43:3, 124-130, 2006
- Spencer C. AACC's Expert Access Live Online Program July 2009. www.aacc.org
- Silva Croome MC, Messutti H. Hipertiroidismo y corazón en Hipertiroidismo. Gauna A, Novelli JL, Sánchez A. 275-291,2008

Mesa 3 Disfunción Tiroidea y Amiodarona

Ana Fadel, Alicia Gauna, Jorge Rezzónico, M. del C. Silva Croome (en representación del Panel de Expertos)

Introducción:

La amiodarona, droga de amplio uso en cardiología, es un potente antiarrítmico que contiene 37,2% de yodo en su molécula. Se deposita en tejido adiposo y se metaboliza lentamente, por lo cual sus efectos pueden verse hasta varios meses después de su suspensión. Inhibe la 5'desyodasa tipo 1 y altera el metabolismo de las hormonas tiroideas (HT). También inhibe la 5'desyodasa tipo 2 (aunque este efecto sólo se ve en humanos los primeros 3 meses) y puede inducir citotoxicidad. Por efecto de su contenido en I disminuye el transporte de yoduro, la síntesis y la liberación de HT.

Se concentra en la tiroides y puede inducir hipotiroidismo o hipertiroidismo ⁽¹⁾.

El hipertiroidismo en un cardiópata es una situación severa con riesgo de vida para el paciente. La amiodarona puede estar asociada a un hipertiroidismo previo no diagnosticado o inducir hipertiroidismo ya sea sobre una tiroides con patología autónoma o Enfermedad de Graves subyacente, o inducir tirotoxicosis por citotoxicidad. Además, la amiodarona altera los parámetros de laboratorio, atenúa la respuesta a antitiroideos y dificulta el uso de ¹³¹I.

El objetivo de esta mesa es tratar algunos aspectos controvertidos sobre los efectos colaterales de la amiodarona sobre la función tiroidea.

A) Hipotiroidismo y amiodarona: Pacientes en riesgo: a- ¿hay parámetros para predecir quién va a desarrollar hipotiroidismo amiodarona inducido? En caso afirmativo: ¿qué solicitaría? b- En un paciente con hipotiroidismo tratado con LT4 ¿la contraindica relativamente o considera que no representa situación de riesgo? c- En un paciente bajo amiodarona que desarrolla hipotiroidismo: ¿sugiere suspensión de la misma o agregar LT4? ¿cómo lo monitorea y qué niveles de TSH y HT busca lograr?

a- No hay parámetros absolutos para predecir quién va a desarrollar hipotiroidismo amiodarona inducido (AIH). Es más frecuente en áreas yodo suficientes. En contraste con el hipertiroidismo es ligeramente más frecuente en mujeres, con un índice mujer/ hombre de 1,5:1. Lo desarrollan pacientes de mayor edad que los que presentan hipertiroidismo ya sea en pacientes con tiroides aparentemente normales como en pacientes con tiroideopatía previa. Dentro de estas anomalías la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes tiene especial peso, ya que fueron

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

encontrados en el 53% de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo. El sexo femenino representa un riesgo relativo de 7,9 y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb) de 7,3. La combinación de ambos aumenta el riesgo a 13,5. La Tiroiditis crónica de Hashimoto es un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes que reciben amiodarona como así también la presencia de bocio o antecedentes de patología tiroidea personal o familiar y niveles de TSH relativamente elevados previos al tratamiento ^(1,2).

El hipotiroidismo inducido por amiodarona suele aparecer generalmente durante los primeros meses de tratamiento y no depende de la dosis diaria ni acumulativa de amiodarona. El mecanismo se debe a la acción antitiroidea persistente del yodo (falla del escape al efecto Wolff-Chaikoff) y a su discutida acción antagonista sobre los receptores de T3 ^(3,4).

Si bien, no hay parámetros absolutos para predecir el desarrollo de AIH, en base a la presencia de los factores de riesgo mencionados, este panel considera de buena práctica la evaluación clínica y dosaje de TPOAb y TSH a todos los pacientes previo a iniciar tratamiento con amiodarona.

b- Un paciente hipotiroideo en tratamiento con LT4 no tiene contraindicación para recibir amiodarona. Debe monitorearse por la posibilidad de cambios en los requerimientos de LT4. Distintos autores refieren que se ha observado una elevación de TSH en pacientes hipotiroideos tratados con LT4 que reciben amiodarona.

Es fundamental tener en cuenta para el seguimiento de estos pacientes los valores normales de hormonas tiroideas bajo tratamiento crónico y agudo con amiodarona, dado que varían en estas situaciones. Es aceptado que a los primeros 3 meses de iniciar amiodarona, aumenta la T4 total y libre, disminuye la T3, y aumenta la rT3 y la TSH. En tratamiento crónico, se mantienen elevadas T4 y rT3, baja la T3 y se normaliza la TSH ⁽⁵⁾. En pacientes eutiroides crónicamente tratados con amiodarona, en relación a sus valores basales, un aumento de T4 o T4 L del 42%, un aumento de rT3 del 172% y una disminución de T3 del 20-25%, seguida de un 16% aunque los valores pueden ser menores, se consideran valores normales ⁽⁶⁾. Esto puede ser válido si se conocen los valores pretratamiento. En la experiencia del Htal. Ramos Mejía los pacientes crónicamente tratados con amiodarona, eutiroides, con TPOAb

negativos presentaron (por quimioluminiscencia): T3 (X \pm SD) de 108 \pm 27.3 ng/dL, T4 10,3 \pm 2,07 μ g/dL. La mediana de T3 fue de 106 ng/dL, con un rango de 40 a 150 ng/dL, y la de T4 de 10,2 μ g/dL, con un rango de 6 a 14,1 μ g/dL.

Este panel considera que no está contraindicado el tratamiento con amiodarona en pacientes hipotiroideos tratados con LT4. Deben monitorearse a los 3 meses de iniciada la amiodarona con dosajes de TSH y T4 o T4 libre y ajustar la dosis buscando niveles de TSH y HT considerados como normales en pacientes eutiroideos tratados con amiodarona y de acuerdo a la tolerancia clínica.

c- En un paciente bajo amiodarona que desarrolla hipotiroidismo la conducta a tomar dependerá de la necesidad de continuar con amiodarona la conducta a tomar, dado que tanto la suspensión de la droga como el agregar LT4 son opciones válidas.

Se continúa con amiodarona si hay riesgo cardiovascular al suspenderla o durante su suspensión. Si es factible, se la suspende, observándose un elevado porcentaje de curación en pacientes con TPOAb negativos. Está referida la administración de perclorato de potasio luego de la discontinuación de amiodarona con el objeto de acelerar el restablecimiento del eutiroidismo⁽⁷⁾.

Se considera que continuar con la amiodarona agregando dosis de LT4 con control mensual hasta que el nivel de TSH alcance niveles normales altos es el tratamiento más confiable y seguro.

Se recomienda:

1) La suspensión de amiodarona, si cardiológicamente es factible en los pacientes que desarrollan HAI sin tiroideopatía previa conocida, ni factores de riesgo, sin tratar con LT4. De lo contrario, iniciar LT4 y continuar con amiodarona. 2) En presencia de hipotiroidismo severo es conveniente indicar tratamiento con LT4 aunque se suspenda la amiodarona y bajos estrictos controles periódicos a fin de ajustar las dosis de LT4. 3) El panel no utiliza perclorato en el hipotiroidismo amiodarona inducido. 4) En el paciente que se suspende amiodarona, sugerimos el control clínico mensual y dosaje de TSH y T4 o T4 libre cada 45 días los primeros 6 meses; si se indica LT4, control clínico mensual a dosis progresivas y monitoreado con TSH y T4 o T4 L cada 45 días hasta lograr la dosis óptima para cada paciente con el objetivo de mantener una TSH lo más normal posible de acuerdo a su cardiopatía.

B) Hipertiroidismo y amiodarona. Clínica. Definición de hipertiroidismo tipo 1 y tipo 2, formas mixtas. Hipertiroidismo amiodarona asociado (hipertiroidismo no diagnosticado tratado con amiodarona). Diagnóstico de hipertiroidismo: Valores de TSH, T4 y T3. ¿Cuándo lo confirma? ¿Cuándo lo excluye? ¿Cuándo solicita yoduria? Utilidad de la tiroglobuli-

na (Tg) en el diagnóstico de hipertiroidismo.

El Hipertiroidismo amiodarona inducido (HAI) se desarrolla en individuos más jóvenes que el AIH y con mayor prevalencia en varones. Tiene una alta tasa de morbimortalidad a corto y largo plazo La clínica del síndrome hipertiroidico no suele ser tan florida como en el hipertiroidismo sin amiodarona, probablemente porque la amiodarona puede enmascarar los síntomas adrenérgicos, y también, porque en sujetos añosos, en quienes la indicación de amiodarona es frecuente, el hipertiroidismo puede ser apático. La pérdida de peso sin ingesta disminuida fue el signo más constante que observamos en los pacientes, seguidos de menor respuesta al antiarrítmico y temblor fino distal^(7,8). Dependiendo de la etiología, si presentan enfermedad de Graves, la presencia de oftalmopatía y bocio difuso pueden agregarse al cuadro. Los pacientes con bocios nodulares tóxicos, obviamente presentan nódulos tiroideos, y en las tiroiditis destructivas, no hay bocio o sólo un discreto aumento del tamaño tiroideo.

Los pacientes con Hipertiroidismo amiodarona inducido (HAI) tienen diferentes mecanismos patogénicos. Se describieron 2 tipos de HAI: Tipo I (TI) con autonomía tiroidea subyacente y Tipo II (TII) por tiroiditis destructiva. Como el tratamiento difiere, el diagnóstico diferencial entre ambas es fundamental. El hallazgo de situaciones que no presentan los criterios descriptos para diferenciar una de otra entidad, llevó a hablar de formas mixtas. A partir de entonces el diagnóstico etiológico se tornó más complejo. Una forma mixta verdadera es aquella donde coexisten autonomía tiroidea y tiroiditis destructiva, y no las situaciones que no presenten parámetros de diagnóstico claros.

Diagnóstico de Hipertiroidismo: Ante la sospecha de hipertiroidismo en un paciente tratado con amiodarona, la determinación de TSH es mandatoria. No hay consenso sobre la medición sistemática de HT totales o libres. En las encuestas de la ETA y de LATS no todos los autores solicitan T3⁽⁹⁾.

Si presentan T4, T3 totales o libre elevadas y TSH inhibida, confirman obviamente el hipertiroidismo. Sin embargo, dado que la amiodarona inhibe la conversión de T4 a T3, puede ocurrir que la T3 esté en rango normal en pacientes con hipertiroidismo amiodarona inducido (HAI). En la experiencia del Htal. Ramos Mejía se establecieron rangos de referencia para HT en 209 sujetos eutiroideos crónicamente tratados con amiodarona (sin bocio, con TPOAb negativos y TSH normal). El límite superior de T3 fue de 150 ng/dL y para el de T4 de 14,1 μ g/dL. Entre los pacientes eutiroideos e hipertiroidicos con amiodarona, se observó superposición en los niveles de T3 y con menor frecuencia de T4⁽⁸⁾. Por lo tanto, consideraron que una TSH menor de 0,1 mU/L, indica hipertiroidismo, aún

con HT normales (hipertiroidismo subclínico). A los fines diagnósticos la TSH inhibida se consideró suficiente y el dosaje de T4 y T3 necesarios para monitorear la evolución y respuesta al tratamiento. Una TSH normal excluyó el hipertiroidismo.

En caso de TSH entre 0,1 y el límite inferior del nuevo rango de referencia empírico de TSH (0,3 mU/L) propuesto por la AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), con T4 y T3 en rango normal para pacientes con amiodarona, ante sospecha clínica, consideramos, dado el riesgo aumentado de los pacientes cardiopatas, que la confirmación de TSH no debe posponerse 6 a 8 semanas como en otros casos de hipertiroidismo subclínico, y aún ante la duda, considerarlos como que presentan hipertiroidismo subclínico. La tiroglobulina Tg no es un marcador útil para diagnóstico de síndrome hipertiroides bajo amiodarona.

No solicitamos yoduria en pacientes que están bajo amiodarona o con suspensión reciente de la misma, ya que en nuestra experiencia está indefectiblemente elevada y no modifica la conducta. Sólo la solicitamos en los casos en que el hipertiroidismo se presenta alejado de la suspensión de la amiodarona, para corroborar el exceso de yodo, o durante la evolución, para determinar cuando desapareció la sobrecarga de yodo y definir el tratamiento.

Este panel considera que el HAI debe ser una patología a tener en cuenta en pacientes tratados con amiodarona, dado que la clínica puede ser poco florida. Es relevante para la sospecha clínica la reagudización de la patología cardiológica bajo el tratamiento como la disminución del peso corporal del paciente. El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma con una TSH menor de 0,1 mU/L y se excluye con TSH normal. Los valores de HT totales o libres son variables dado los efectos de la amiodarona y la enfermedad no tiroidea (ENT) que puede presentar el paciente, pero es importante su dosaje para el seguimiento.

En relación a la determinación de yoduria, sólo la solicitamos cuando el hipertiroidismo se presenta alejado de la suspensión de la amiodarona, (para corroborar el exceso de yodo), o durante la evolución (para determinar si desapareció la sobrecarga de yodo y adecuar terapéutica).

C) Diagnóstico entre tipo 1 y 2. Rol de la captación y de la presencia de bocio. Utilidad del ecodoppler tiroideo, e IL6. ¿Efectúa PAAF en los pacientes con bocio nodular? ¿Es útil en el diagnóstico diferencial entre tipo 1 y 2? Formas mixtas: ¿cuándo hay verdadera coexistencia de tipo 1 y 2, y cuándo se trata sólo de una limitación en establecer el diagnóstico diferencial?

Los pacientes con HAI Tipo I presentan: a-) Enfermedad de Graves con o sin oftalmopatía, bocio difuso y TRAb/TPOAb positivos o b-) bocios nodulares o polinodulares autónomos con TRAb/TPOAb negativos. Algunos reportes

de Europa sugieren que los pacientes con HAI tipo I tienen las captaciones de radioyodo altas o normales comparadas con las del tipo II que son bajas o indetectables⁽¹⁰⁾. Sin embargo las publicaciones de EE.UU. y del Reino Unido son diferentes. En estas regiones las captaciones son bajas independientemente del tipo de HAI, probablemente relacionadas con los altos niveles de yodo circulantes que bloquean la captación de radiotrazador⁽⁷⁾. En el Hospital Ramos Mejía, se observó que algunos pacientes con clínica clara de HAI Tipo I, presentaban captación de ¹³¹I indetectable y en un estudio retrospectivo se comparó la utilidad de 2 parámetros diagnósticos, captación y bocio, en el diagnóstico de tipo de HAI, en relación a la evolución como "gold- Standard". La captación detectable diagnóstica HAI Tipo I con una agudeza de predicción positiva del 100%, aunque la captación bloqueada no la excluyó. La presencia de bocio fue importante en el diagnóstico de HAI Tipo I, con un valor predictivo positivo del 86,9% y descartó Tipo II en el 95,2% de los casos⁽⁸⁾.

El ecodoppler color de la tiroides puede estimar cuantitativamente el flujo sanguíneo tiroideo y se lo reportó como una herramienta eficaz para el diagnóstico diferencial entre HAI tipo I y Tipo II en el 80% de los casos. Mientras que en el HAI tipo I la vascularización tiroidea está normal o aumentada, en la HAI tipo II la vascularización es nula o mínima. En este último aspecto es similar a la observada en pacientes eutiroideos en tratamiento con amiodarona⁽⁴⁾.

Se reportó que la citoquina interleuquina 6 (IL6) se eleva en diferentes inflamaciones tiroideas. Aunque el rango se superpone entre ambas HAI, es muy utilizada en algunos países de Latinoamérica⁽¹⁾. La Tg puede también estar elevada en ambos HAI y tiene escaso valor en el diagnóstico diferencial.

En cuanto a otros estudios complementarios, pedimos sistemáticamente TPOAb y TRAb. Fue referida la utilidad del centellograma con Tc 99 MIBI en el diagnóstico diferencial del HAI Tipo I (retención difusa sugestiva de tejido hiperfuncionante) y HAI Tipo II (captación no significativa sugestiva de proceso destructivo).

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) tiroidea tiene un escaso papel en el diagnóstico del HAI. Aunque la PAAF puede descubrir un daño folicular en HAI Tipo II, los hallazgos, son a menudo, desiguales por lo que la mayoría de los autores no recomienda su uso sistemático. Sin embargo, su uso podría estar indicado en caso de nodularidad tiroidea para excluir malignidad.

El hallazgo de situaciones que no presentan los criterios descriptos para diferenciar una de otra entidad, llevó a hablar de formas mixtas. A partir de entonces el diagnóstico etiológico se tornó más complejo. Resultan llamativas

	Tipo1	Tipo 2	Mixtas
Enfermedad tiroidea preexistente	Sí	No	Sí
Clínica tiroidea	BD, BN, BPN	N, BD pequeño, a veces doloroso	BD, BN, BPN
Ecografía Tiroidea	Bocio difuso/nodular	N/Heterogéneo	variable
Ecodoppler tiroideo	Flujo normal o incrementado	Flujo disminuido	Discordante con captación de yodo
Captación de yodo	Baja, normal, alta >5%/24 h.	<2%/24 h	Discordante con ecodopler
TPOAb	Presentes o ausente	Ausentes	Presentes o ausentes
TRAb	Pueden estar presentes en BD	Ausentes	Pueden estar presentes en BD
Mibi captación	Normal o aumentada	Ausente	Desigual
Patogénesis	Exceso de síntesis por exceso de yodo	Exceso de liberación por destrucción tiroidea	Ambas
Frecuencia	Según área	Según área	Según área
Il6, Tg, SHBG, eritrosedimentación	Sin valor diagnóstico	Sin valor diagnóstico	Sin valor diagnóstico

las diferencias entre las encuestas de la ETA y LATS en cuanto a prevalencia de formas mixtas.

Una forma mixta verdadera es aquella donde coexisten autonomía tiroidea y tiroiditis destructiva, y no las situaciones que no presenten parámetros de diagnóstico claros. La evolución puede aclarar el diagnóstico, pero es un dato tardío en el momento de tomar decisiones terapéuticas.

Este panel considera útil para el diagnóstico diferencial entre HAI Tipo I y Tipo II: los antecedentes del paciente, el dosaje de anticuerpos antitiroideos (TPOAb y TRAb), la captación de ¹³¹I y la presencia de bocio. La existencia de una captación no bloqueada (mayor a 5%) descarta un HAI Tipo II, mientras que la captación bloqueada puede estar presente en ambos Tipos. La ausencia de bocio avala la Tipo II.

Si bien el ecodoppler tiroideo está referido como un excelente parámetro para distinguir entre HAI TI y TII, remarcamos la importancia de conocer los errores del método en cada centro en particular para validar los hallazgos.

No consideramos los dosajes IL6 y Tg, ni la PAAF de utilidad en el diagnóstico diferencial entre los dos Tipos de HAI.

D) Tratamiento del hipertiroidismo por amiodarona: ¿sugiere suspensión de amiodarona? (siempre, sólo en tipo1?) MMI: ¿cuando? ¿en qué dosis? Complicaciones. Perclorato: ¿cuándo, en qué dosis y por cuánto tiempo? Dosis de ¹³¹I: ¿cuándo? ¿cómo calcula la dosis? Complicaciones. Cirugía: ¿cuándo? Ventajas y desventajas de la misma. Otros tratamientos (Corticoides, Litio, Colestiramina, etc.)

La identificación de los diferentes subtipos de AIT permite elegir el tratamiento racionalmente más apropiado.

TIPO I: El tratamiento inicial es la suspensión de la

amiodarona si es factible y su reemplazo por otro antiarrítmico, y la indicación del tratamiento antitiroideo.

Muchas veces es imposible suspender la droga por la resistencia que presentan ciertos pacientes a otras drogas antiarrítmicas. Además suspendiendo la amiodarona no se previene la continuación de su efecto. También debe considerarse el efecto "hipotiroideo similar" que tienen sus metabolitos sobre el corazón que paradójicamente protegen al corazón del exceso de HT⁽¹¹⁾. Por otro lado, ciertos trabajos informan sobre la posibilidad de empeoramiento de los síntomas con la suspensión⁽¹²⁾, pero pocos demuestran mejoría sólo con la suspensión⁽¹³⁾.

Dado que el alto contenido de yodo de la glándula la hace más resistente a las tiamidas deben utilizarse dosis más altas: Metimazol 40 a 60 mg y de Propiltiuracilo 600 a 800mg.

El agregado de perclorato de potasio 0.5-1 g /día disminuye la entrada de yodo a la glándula, deplecionando así los depósitos. Utilizando este esquema se acorta el lapso para lograr el eutiroidismo.

La utilización de este esquema puede producir una elevación transitoria de las hormonas tiroideas (HT) y de la yoduria⁽¹⁴⁾. El uso del Perclorato de Potasio está limitado por su toxicidad: anemia aplásica, agranulocitosis y complicaciones renales. Trotter comparó la toxicidad de las tiamidas y el perclorato publicando que la incidencia de complicaciones por el perclorato fue del 2 al 3%. Se presentó agranulocitosis en el 0,3 % de los casos comparados con el 0.94% de los tratados con tiamidas La frecuencia de aparición de estas complicaciones aumenta al 16-18% cuando se utilizan dosis mayores de 1 g/día. Se suspende

el Perclorato en cuanto se logra el eutiroidismo (alrededor de las 4-6 semanas).

Se ha publicado el agregado de Carbonato de Litio de 900 a 1350 mg/día por 4 a 6 semanas ⁽¹⁵⁾. En el Hospital Ramos Mejía se utilizó Li (900 mg/día) como adyuvante de los anti-tiroideos en el tratamiento del AIT TI y fue efectivo en disminuir los valores de T3 a corto plazo de iniciado el mismo. Los valores de HT tanto T4 como T3, a igual tiempo de tratamiento, fueron significativamente menores en los pacientes con litio y MMI vs. los pacientes con tratamiento con MMI. El tratamiento con Litio requiere control de función renal y litemia, y presenta fenómeno de escape por lo que no lo utilizamos de rutina, sino sólo en casos severos o contraindicación a MMI ⁽⁸⁾.

El tratamiento radical de elección del AIT Tipo I en Europa y EE.UU. es la tiroidectomía, ya que resuelve rápidamente el hipertiroidismo y permite reanudar el antiarrítmico ⁽¹⁶⁾. En algunos centros efectúan la tiroidectomía con anestesia local.

Dosis de ¹³¹I: Este tratamiento puede considerarse en caso de contarse con captaciones adecuadas. Primeramente debe obtenerse la determinación de yoduria en 24 h, de no ser ésta elevada se efectuará la captación de ¹³¹I. Algunos autores a captaciones mayores del 10% las consideran como posibles, administrando dosis de 200 µCi/g de tejido. La utilización de TSH recombinante fue referida para aumentar las captaciones, teniendo en cuenta que se puede exacerbar el hipertiroidismo ⁽¹⁷⁾. El tratamiento con radiyodo puede considerarse preventivamente en caso de necesidad de reanudar el tratamiento con amiodarona. En estos casos debe calcularse una dosis de tipo ablativa (asegurar a la glándula una dosis absorbida de 300 rads).

Otros tratamientos propuestos son la plasmaféresis e inyección intranodular de etanol.

Está descripto el uso de la colestiramina en la AIT Tipo I con la doble acción de disminuir el circuito enterohepático de las HT y acelerar la eliminación de la amiodarona.

Tipo II: Como resultado de su etiopatogenia la forma pura, no responde a las tiamidas. En este tipo no es fundamental la suspensión de la amiodarona. El tratamiento de elección son los corticoides. Las dosis recomendadas son generalmente de 40 a 80 mg de prednisona/día con mejoría de los síntomas dentro de la semana. El tiempo medio para la restauración del eutiroidismo es de 30 días. Este tiempo puede ser más prolongado en los casos con T4L más altas y con mayor volumen glandular ⁽¹⁸⁾. Otros autores no encuentran una diferencia significativa en la evolución de los pacientes tratados con corticoides y los que no reciben tratamiento específico ⁽¹⁹⁾.

La utilización de agentes colecistográficos: ácido iopanoico, se basa en que son potentes inhibidores de la 5'

desyodasa que cataliza la activación de la prohormona T4 a la forma más potente T3. Se ha demostrado también que reducen la captación periférica de HT en los tejidos y que son inhibidores de la síntesis nuclear de T3. Se utilizan en dosis de 500 mg, dos veces al día. Estos autores encontraron un alto índice de hipotiroidismo postutilización de este esquema. Bogazzi y col. demostraron que si bien los corticoides y el ácido iopanoico son efectivos en controlar el AIT II, los corticoides logran el eutiroidismo más rápidamente ⁽²⁰⁾.

Este panel considera que en la AIT Tipo I debe indicarse la suspensión de la amiodarona, pero la decisión la toma el cardiólogo tratante, ya que no siempre es factible. Independientemente de la suspensión o no de la amiodarona debe iniciarse el tratamiento con MMI a altas dosis asociado al perclorato.

En los pacientes en los cuales se pudo suspender la amiodarona y se alcanzó una captación de ¹³¹I mayor del 10% consideramos la administración de una dosis de ¹³¹I.

El tratamiento radical quirúrgico puede ser de alto riesgo, pero es una opción terapéutica a considerar. En caso de optar por la cirugía, es fundamental que la realicen cirujanos de cabeza y cuello y anestesiólogos entrenados y bajo estricto monitoreo cardiológico.

En los pacientes con bocio poli o uninodular puede considerarse la alcoholización de los mismos, si bien los integrantes del panel no tienen experiencia propia.

Se considera en AIT Tipo II la sugerencia de suspensión de amiodarona, aunque esto es menos relevante. Puede utilizarse o no la corticoterapia.

En las formas mixtas el tratamiento combinado con MMI, perclorato y corticoides.

Es opinión del panel la administración preventiva de dosis ablativas de ¹³¹I en los pacientes con pasado de AIT Tipo 1 que deben reanudar el tratamiento con amiodarona.

Bibliografía:

1. Harjai K, Licata A. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Ann Intern Med* 126:63-73, 1997
2. Trip M, Wiersinga W, Plomp T. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 91 507-11, 1991
3. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*; 11: 511-9, 2001
4. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman L. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22: 240-54, 2001
5. Newman C, Price A, Davies D, Gray T, Weetman A.

- Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 79: 121-7, 1998
6. **Daniels G.** Amiodarone- induced thyrotoxic-osis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3-8, 2001
 7. **Basaria S, Cooper D.** Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118: 706-14, 2005
 8. **Silva Croome M, Messutti H.** Hipertiroidismo y Corazón. En: *Hipertiroidismo*. Gauna A, Novelli JL, Sánchez A; Capítulo 26: 275-291, Ed. UNR, 2008
 9. **Diehl L, Romaldini J, Graf H, Bartalena L, Martino E, Albino C, Wiersinga W.** Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:433-438, 2006
 10. **Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, Piga M, Loviselli A, Braverman L, Safran M, Pinchera A.** Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinologica (Copenh)*119:167173, 1988
 11. **Wiersinga W.** *Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland*. Springer Verlag, Berlin, pp 225-287, 1997
 12. **Harjai K.** Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature*. *Pacing Clin Electrophysiol* 19:1548-1554,1996
 13. **Trip M, Düren D, Wiersinga W.** Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *BrHeartJ* 72:266-268, 1994
 14. **Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S y col.** Treatment of Amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 9: 201-207, 1986
 15. **Dikstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S.** Litium treatment in Amiodarone –induced Thyrotoxicosis. *Am J Med* 102:454-458, 1997
 16. **Meurisse M, Hamoir E, D`Silva M, Joris J, Hennen G.** Amiodarone induced Thyrotoxicosis: Is there a place for Surgery?. *World J. Surg* 17: 622-627, 1993
 17. **Ryan L, Braverman L, Cooper D, Ladenson P, Kloos R.** Can amiodarone be restarted after amiodarone induced thyrotoxicosis? *Thyroid* 14: 149-153, 2004
 18. **Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda M, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E.** Glucocorticoid Response in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Resulting from Destructive Thyroiditis Is Predicted by Thyroid Volume and Serum Free Thyroid Hormone Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 92:556-562, 2007
 19. **Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Osswald S.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 49:2350-5, 2007
 20. **Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Broggnoni S, Dell'Unto C, Graso L, Aghini-Lombardi F, Rossi G, Pinchera A, Braverman LE, Martino E.** Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1999-2002, 2003

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Coordinadores Generales: *Oscar A. Levalle – Eduardo Pusiol*

Coordinador: *Hugo Boquete*

Panel de Expertos:

Cristina Bazán (Tucumán)

Silvia Martín (Córdoba)

Gustavo Borrajo (La Plata)

Aldo Miglietta (Rosario)

Marta Ciaccio (Buenos Aires)

Mirta Stivel (Buenos Aires)

Gabriel Fideleff (Buenos Aires)

Martha Suárez (Buenos Aires)

Silvia Gottlieb (Buenos Aires)

Graciela Testa (Córdoba)

Viviana Herzovich (Buenos Aires)

Elisa Vaiani (Buenos Aires)

Ana Kesselman (Buenos Aires)

Mesa 1 Biosimilares de Hormona de Crecimiento: Estado Actual

Cristina Bazán, Marta Ciaccio, Ana Kesselman, Silvia Martín, Aldo Miglietta (en representación del Panel de Expertos)

- Productos Biotecnológicos: Definición de Biosimilares y definición de biosimilares de GH
- Diferencia farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Experiencia mundial sobre eficacia y efectos adversos
- Recomendaciones posológicas entre diferentes tipos de GH
- Aspectos regulatorios nacionales e internacionales (FDA Y EMEA)

Introducción

El desarrollo de los productos medicinales biológicos (PMB) ha permitido nuevas opciones terapéuticas particularmente en áreas donde no existían posibilidades o éstas eran insuficientes. Las patentes de los primeros PMB basados en proteínas recombinantes están caducando, o por expirar, lo cual genera la posibilidad de un creciente interés público en el desarrollo, utilizando biotecnología, de versiones biosimilares o “follow-on” de productos. Los autores declaran no poseer conflicto de interés

medicinales biológicos (PMBs) ya aprobados tanto en UE como en EE.UU. Los aspectos científicos y regulatorios asociados con la introducción de estos PMBs son foco de considerable discusión y debate⁽¹⁻³⁾. Estos medicamentos, presentan especiales características condicionadas fundamentalmente por su origen y proceso de elaboración que los diferencia de las pequeñas moléculas convencionales de síntesis química. En consecuencia no resulta posible considerar similares a dos PMB aún cuando tengan el principio activo con el mismo nombre genérico, si no han sido

obtenidos por un mismo proceso de fabricación, porque su estructura molecular puede ser diferente y los efectos farmacológicos muy distintos. El enfoque genérico no se considera suficiente para establecer la calidad, seguridad y eficacia de los PMBs ⁽⁷⁾.

De acuerdo con la definición del Art. 1° b) del Decreto 150/92 del ANMAT, principio activo es toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana. En tal sentido, tratándose de productos biotecnológicos, el principio activo corresponde a una composición molecular que depende de su proceso de fabricación específico, por lo tanto el efecto farmacológico del producto diferirá según el proceso de fabricación utilizado.

El desarrollo de PMBs permitirá a las compañías farmacéuticas desarrollar productos basados en un protocolo o dossier abreviado y responder a la creciente presión de los mercados para contener o disminuir el costo de los medicamentos obtenidos por técnicas de ingeniería genética. Por tanto, se hace necesario conocer de forma global en qué consisten estos medicamentos, en qué se diferencian de otros biotecnológicos ya existentes y cuáles son los aspectos de debate abierto sobre los mismos.

Es necesario en nuestra comunidad la adopción de un marco regulatorio legal para los PMBs. Debido a los beneficios y potenciales riesgos de los PMB y PMBs es importante que la comunidad médica se familiarice con la literatura relevante sobre el tema y conozca los aspectos de calidad bioseguridad y eficacia de estos medicamentos en distintas poblaciones de pacientes.

Definiciones:

Producto Medicinal Biológico: es un medicamento cuya sustancia activa es una sustancia biológica (por ejemplo, ADN recombinante, vacuna, productos derivados de plasma o sangre, anticuerpos monoclonales). Una sustancia biológica es producida o extraída de una fuente biológica y necesita para su caracterización una combinación de pruebas, físicoquímicas y o biológicas, así como un proceso de producción totalmente desarrollado y controlado ⁽²⁻⁵⁾.

Producto Medicinal Biológico de referencia (PMBr): es un PMB que está autorizado y comercializado en la Unión Europea, EE.UU. u otros países.

Producto Medicinal Biológico similar: es un medicamento elaborado por un nuevo fabricante que afirma ser similar a un conocido PMBr.

Un PMBs contiene la misma sustancia activa que el PMBr y se estima que se utilizará para el tratamiento de la misma enfermedad o enfermedades, a la misma dosis y utilizando la misma vía de administración.

La Food and Drug Administration (FDA) los denomina "follow-on protein products" o "follow-on biologic" y los

define como productos a base de proteínas y péptidos que intentan ser suficientemente similares a un PMB previamente registrado en EE.UU., como para permitir al solicitante basarse sobre cierto conocimiento científico existente sobre la seguridad y eficacia de un producto aprobado para demostrar seguridad y eficacia en un proceso de aplicación ⁽⁶⁾. Los productos proteicos follow-on pueden ser producidos por biotecnología o de origen natural.

Consideraciones científicas

Comparados con las drogas convencionales obtenidas por síntesis química, los PMB presentan características particulares en cuanto a su origen y a su estructura ^(8,9). Las principales diferencias se basan en:

- Tamaño: mayor peso molecular
- Estructura: alta variabilidad estructural (plegamiento)
- Relación entre estructura y función. El impacto de diferencias en la estructura molecular en muchos casos no puede ser predicta
- Estabilidad: menor estabilidad, sensibles a calor, condiciones de almacenamiento, desnaturalizantes, solventes, oxígeno, cambios de pH, etc.

- Microheterogeneidad : glicosilación, acetilación, etc.

Las diferencias en el proceso de elaboración de PMB necesariamente pueden conducir a diferencias en los atributos del producto, las cuales no pueden ser totalmente conocidas por la caracterización analítica tradicional. Los PMB son altamente dependientes del proceso de producción, en referencia a la diversidad de factores que pueden variar durante ese y que pueden hacer que la actividad *in vivo* final pueda ser diferente. Por esta razón se impone el paradigma "proceso es igual a producto".

El desarrollo y manufactura de los PMB incluye: 1- clonación de secuencia de ADN a un vector, 2- transfección del vector a una célula huésped, 3- búsqueda de una célula que formará el producto en calidad deseada y cantidad requerida, 4- amplificación génica y selección de clones o cepas productora, 5- crecimiento de la célula recombinante, 6- purificación de la proteína blanco, 7- realización de la formulación (polvo, líquido) y elaboración de dispositivos adaptados para el transporte, depósito y administración a los pacientes.

Una droga genérica debe ser la misma que una aprobada previamente que mostró ser segura y efectiva en ensayos clínicos bien controlados. El paradigma de una droga genérica se basa en establecer bioequivalencias entre la misma y una innovadora de referencia con el mismo principio activo. Dos drogas son consideradas bioequivalentes cuando no hay una diferencia significativa en la tasa y extensión de absorción dentro de la corriente sanguínea. Aunque esto funciona bien para drogas tradicionales, no es especialmente útil en la comparación de PMB producidos por diferentes fabricantes.

El hecho de que ningún régimen de testeo de banco de células es capaz de detectar todos los contaminantes, es una de las principales razones por la que los productos biológicos no pueden ser totalmente caracterizados. Además, los PMB hechos en cultivos de células son susceptibles a varias impurezas relativas al proceso recombinante. Estas impurezas pueden ser causadas por los sustratos celulares, por los medios de cultivos, por los procesos de transcripción y traducción, y por lo tanto dependen de los procesos y materiales específicos. Estos sistemas son muy sensibles a mínimos cambios en el proceso como variaciones en la temperatura o en las condiciones de cultivo.

Adicionalmente todos los PMB, incluidos los biosimilares, tienen la potencialidad de causar reacciones inmunológicas vinculadas a que el proceso de producción se realiza en un sistema biológico. La aparición de inmunogenicidad, es un aspecto clave y puede derivar en consecuencias clínicas imprevisibles, siendo las razones más convincentes para la imposición de pruebas clínicas humanas en los PMBs.

Los factores que afectan la inmunogenicidad estarían relacionados con la interacción entre el producto y el huésped y dependen básicamente de:

- Secuencia de Aminoácidos
- Glicosilación
- Pureza
- Excipientes
- Estabilidad
- Dosis y vía de administración
- Vía (sc > i.v.)
- Dosis, intervalo de dosis
- Sistema Inmune del Huésped
- Depósito

La Inmunogenicidad puede ser diferente en distintas poblaciones e indicaciones.

Algunos efectos adversos pueden tardar más de un año en aparecer, y aún pequeños cambios en el proceso de elaboración pueden tener consecuencias mayores a largo plazo. Los programas de biocomparabilidad evalúan diferentes etapas del proceso de fabricación, sin embargo los riesgos de inmunogenicidad sólo pueden ser evaluados "in vivo" en la interacción entre el huésped y el PMB. Debido a la complejidad de los productos biotecnológicos y del proceso de producción, y la sensibilidad limitada de las herramientas de análisis, no hay base científica sólida para garantizar un seguro intercambio entre los productos biológicos que lleven el mismo principio activo, pero producidos por diferentes fabricantes. Sólo los datos clínicos y la vigilancia postcomercialización, en última instancia, pueden proporcionar la evidencia de eficacia y seguridad.

Por lo tanto, para evitar la sustitución inadvertida y asegurar la farmacovigilancia adecuada, los siguientes princi-

pios deben ser observados.

- El biosimilar debe tener un nombre de marca diferente que no sugiera explícitamente los del autor u otros biosimilares que contengan la misma sustancia activa.
- Debe haber advertencias explícitas en el resumen del producto.

Aspectos normativos y regulatorios de los PMBs

Los principales componentes que deben vigilarse durante el ciclo vital de cualquier producto medicinal son calidad, seguridad y eficacia.

Así como en los productos químicamente derivados, la producción de un PMBs comprende el desarrollo de un proceso de fabricación (tanto para el ingrediente activo como para el producto final) y la demostración de la seguridad y la eficacia por medio de ensayos no-clínicos y clínicos.

La peculiaridad del proceso de regulatorio de los PMBs es el "ejercicio de comparabilidad", que impone una comparación entre el PMBs y el de PMBr en términos de calidad, seguridad y eficacia⁽²⁻⁵⁾. Si varios PMBr se han autorizado para la misma indicación, cualquier PMBr puede ser elegido para ejercer la comparabilidad, sin embargo, el mismo PMBr se debe utilizar a lo largo del programa de comparabilidad con el fin de obtener datos coherentes y conclusiones relevantes.

El ejercicio de comparabilidad sigue un planteamiento por etapas. El primer paso es una minuciosa comparación de los dos productos a nivel de calidad. Cualquier diferencia en los atributos de calidad puede tener implicancia potencial en materia de seguridad y eficacia e influirá en la cantidad y el contenido de los estudios no clínicos y clínicos posteriores.

Los estudios no clínicos comparativos suelen incluir estudios de unión al receptor, ensayos en células, estudios de actividad farmacodinámica y programas no clínicos de toxicidad. El estudio de comparabilidad clínica es también un proceso por etapas, que generalmente comienza con estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, seguido de ensayos comparativos clínicos de la eficacia clínica y seguridad en voluntarios sanos. En la mayoría de los casos, los ensayos clínicos de eficacia son realizados para demostrar la similitud terapéutica entre los PMBs y los PMBr en la población de pacientes más sensible y relevante.

Sin embargo, incluso si se demuestra la eficacia terapéutica en ensayos de comparabilidad, la seguridad de un PMBs puede diferir de su PMBr debido a las diferencias en los atributos de calidad de ambos productos, que pueden o no haber sido evidentes durante el ejercicio de comparabilidad de la calidad. Debido a que dichas diferencias pueden tener imprevisibles consecuencias clínicas, la seguridad de un nuevo PMBs debe ser ampliamente evaluada tanto antes como después de la autorización de comercialización.

Durante la evaluación de la seguridad, se debe prestar especial atención a la inmunogenicidad de un PMBs.

En principio, la decisión de iniciar un biosimilar en el mercado se toma si ha tenido una eficacia similar y por lo menos una inmunogenicidad comparable o mejor (menor) que el PMBr elegido. El programa de comparabilidad puede detectar las diferencias sustanciales en los perfiles de inmunogenicidad, pero probablemente será incapaz de la detección de eventos raros.

Un PMBs debe recibir la autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias competentes antes de su ingreso en el mercado, tras haber realizado una evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad del medicamento. Uno de los puntos de debate es la consideración de que el proceso regulatorio legal a través de una aprobación abreviada debe asegurar un correcto balance entre los esfuerzos para sostener innovaciones médicas y científicas y la competencia en el mercado de productos fuera de patente. Además, se debe considerar la necesidad de evitar a los pacientes innecesarios riesgos. El proceso de aprobación de PMBs debe asegurar los mismos altos y exigentes estándares de calidad, eficacia y seguridad que los exigidos a los medicamentos innovadores.

Han sido elaboradas Guías regulatorias específicas para aprobar PMBs en diferentes partes del mundo.

Las autoridades europeas a través de la Agencia Europea para Evaluación de Productos Medicinales (EMA) ha elaborado una serie de guías y procedimientos dirigidos a orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares⁽²⁻⁵⁾. La EMA exige dos partes bien diferenciadas: la primera, que hace referencia a exigencias de tipo general, aplicables a todos los biosimilares, donde se engloban aspectos de calidad en los procesos de obtención y fabricación, así como aspectos clínicos y no clínicos. La segunda, plantea requisitos más específicos, de aplicación a cada biosimilar, por ello el Comité para la propiedad de los productos medicinales dependiente de la EMA (CPMP) ha publicado cuatro anexos con requisitos específicos sobre desarrollo, fabricación y autorización de biosimilares de insulina recombinante, de hormona de crecimiento recombinante (rhGH), de factores de crecimiento de colonias de granulocitos y de rEPO. Para la GH la EMA publica en 2006 una guía específica para la presentación de PMBs conteniendo somatotrofina delineando los requerimientos no-clínicos y clínicos para la demostración de la naturaleza similar de dos PMB en términos de seguridad y eficacia⁽¹¹⁾. La sección no-clínica guía los estudios farmacotológicos comparativos (estudios "in vitro", "in vivo", al menos un estudio de toxicidad en especies relevantes y datos de tolerancia local en una especie) y la sección clínica los requerimientos farmacocinéticos (estudio cruzados de una sola dosis), farmaco-

dinámicos (comparativos con IGF1 como biomarcador), de eficacia (al menos un ensayo randomizado paralelo doble ciego en niños prepuberales con deficiencia de GH), seguridad (datos de inmunogenicidad de 12 meses) y el plan de farmacovigilancia. El plan de manejo de riesgo debe cubrir tópicos como el potencial riesgo diabetogénico en niños con deficiencia de GH y RCIU, la aparición de anticuerpos anti GH y anticélulas huésped.

En Estados Unidos la FDA (U.S. Federal Drug Administration) reconoce la necesidad de implementar nuevas regulaciones para la aprobación abreviada de PMBs⁽⁶⁾. Actualmente se rige por la "FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products" de abril de 1996 y es importante señalar que la misma limita la comparabilidad a las modificaciones al proceso que pueda hacer su fabricante.

La FDA cuenta con el "Center for biologics evaluation and research" (CBER) que bajo el Public Health Service Act (PHS Act) regula los productos biológicos. Además el "Center for Drug Evaluation and Research" (CDER) que bajo la Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDC ACT) regula las drogas. Sin embargo, algunos productos de biotecnología, por ejemplo insulina y hormona de crecimiento fueron regulados bajo el FDC ACT. Los productos proteicos "follow-on" pueden ser aprobados como drogas utilizando FDC ACT o licenciados como productos biológicos bajo la PHS ACT.

La OMS mediante una consulta informal realizada en 2007 recomendó que se debería elaborar una guía en este ámbito con el fin de proporcionar un marco para el desarrollo de vías de reglamentación para estos productos en todo el mundo⁽¹²⁾. Con este fin, se consideró necesario el acuerdo sobre el alcance, la definición y la terminología de estos productos. El intercambio y la sustitución de productos se marcan como áreas que necesitan armonización. Se debe establecer un grupo de trabajo de la OMS para desarrollar una guía que promueva un consenso global sobre la regulación de los biosimilares, ayudar a su registro y mejorar la disponibilidad de PMBs seguros y eficaces en todo el mundo.

En Australia las guías de EMA se han adoptado directamente, Suiza, Malasia, Turquía y Japón adoptan los mismos principios básicos. En Canadá se encuentran en revisión las reglamentaciones en uso.

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), ha considerado que el registro de los productos biotecnológicos y biológicos debía reflejarse específicamente en su legislación y en tal sentido ha aprobado la Resolución RDC 80 de marzo de 2002, contemplando los criterios aceptados por la comunidad internacional. En consonancia con dicha Resolución, ha exceptuado espe-

cíficamente la posibilidad de obtención de un registro sanitario en calidad de genérico a través de la RDC 135 de mayo de 2003.

La ANMAT a través de la Disposición 4844/2005: Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad - Bioequivalencia, considera que en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, se debe abordar la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos, respetando las prescripciones de la Disposición ANMAT n° 5330/97⁽¹³⁾. La ANMAT adopta los criterios para la exigencia de dichos estudios teniendo en cuenta el riesgo sanitario de cada droga, dictando al efecto la Disposición ANMAT N° 3185/99, por la que se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia comprendiendo tres etapas sucesivas: clínica, analítica y estadística.

Corresponde a las autoridades sanitarias de cada país la regulación básica de otros aspectos más concretos referentes a la comercialización de estos medicamentos como los sistemas de trazabilidad a implantar para el desarrollo de una correcta farmacovigilancia, con el fin de garantizar que los medicamentos biosimilares se usen de manera segura y adecuada en la práctica clínica y que se realice en concordancia con las partes interesadas relevantes incluyendo a la industria, los profesionales de la salud y los pacientes.

Uno de los aspectos regulatorios fundamentales en este tipo de medicamentos, es la exigencia de llevar a cabo exhaustivos programas de farmacovigilancia con planes integrales de gestión de riesgos, con el propósito fundamental de valorar la posible incidencia de reacciones inmunogénicas no previstas, uno de los problemas fundamentales de este tipo de fármacos.

Requerimientos para considerar un PMB como PMBs:

- realización de estudios comparativos con el PMBr
- necesidad de realizar estudios no clínicos
- estudios clínicos para evaluación de seguridad y efectividad incluidos estudios de inmunogenicidad
- farmacovigilancia postcomercialización como parte de la aprobación

Hormona de crecimiento

La rhGH o somatotrofina es una cadena proteica no glicosilada de 191 aminoácidos, 22 Kda, con una estructura terciaria bien conocida. La GH se utiliza para el tratamiento de la deficiencia de GH en niños y adultos, pero también en un número cada vez mayor de condiciones con talla baja y secreción de GH endógena normal, como Síndrome de Turner, niños con retraso en el crecimiento debido a insuficiencia renal crónica, Síndrome de Prader-Willi y niños nacidos pequeños para la edad gestacional (RCIU)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. En EE.UU., se ha aprobado su utilización para el tratamiento de la talla baja idiopática. En pacientes con deficiencia de

GH, dosis bajas, de sustitución, son generalmente suficientes para obtener un efecto terapéutico. Por el contrario, en los pacientes no GH deficientes, como Síndrome de Turner, de Prader-Willi o con insuficiencia renal crónica, son necesarias dosis mayores, debido a la resistencia a la GH.

GH actúa a través de la unión a sus receptores y produce sus efectos tanto directa como indirectamente a través de la generación de IGF-1. La biodisponibilidad de GH es modulada por su unión a GHBP y por el complejo IGFs y sus 6 proteínas transportadoras. La GH estimula la producción de IGF-1, siendo esta proteína transportadora la que al unirse a IGF-1, regula su biodisponibilidad. Otra complejidad del sistema se debe a la presencia de varias proteasas que separan las IGFs de sus proteínas de unión.

La GH es manufacturada por varias compañías en el mundo. Aunque todas ellas poseen 191 aminoácidos, peso molecular de 22 Kda y no son glicosiladas, se metabolizan a diferentes velocidades. Hay diferencias en su farmacocinética, por ejemplo las vidas medias varían entre 1,75 horas y 10 horas, por lo tanto no pueden ser considerados medicamentos bioequivalentes. Las vidas medias de las somatotrofinas son: Saizen® 1.75 h, Nutropin® 2.1 h, Genotropin® 3.0 h, Humatrope® 3.8 h, Norditropin® 7-10 h.

La relación entre la farmacodinamia y el efecto clínico de los biofármacos no es clara hoy en día. Los biofármacos tienen múltiples blancos de acción. Los ensayos son pocos, a menudo ambiguos y difíciles de llevar a cabo y finalmente, los marcadores de eficacia no son muy claros.

La seguridad de las somatotrofinas, por lo general se considera satisfactoria, sin embargo los datos obtenidos de ensayos son muy limitados debido al bajo número de pacientes y la ausencia de grupos controles no tratados. La mayoría de los datos actualmente disponibles se han obtenido de los datos de farmacovigilancia de los grandes estudios de postcomercialización, patrocinados por los fabricantes de GH. Estos estudios han identificado los problemas de seguridad de la GH durante el tratamiento, tales como diabetes, epifisiolisis e hipertensión endocraneana, pero no pueden evaluar los eventos que pueden ocurrir luego de la finalización del tratamiento.

El aumento de los niveles de IGF-1 podría estar asociado con un mayor riesgo de cáncer, especialmente cáncer colorrectal, el cual se ha observado no sólo en pacientes con acromegalia, sino también en la población general, asociado a los efectos proliferativos y antiapoptóticos de IGF-1. El aumento de riesgo de neoplasias malignas en la población general es una grave preocupación en el contexto de la utilización cada vez mayor de GH en niños con talla baja idiopática. Por tanto un estudio prospectivo de vigilancia de los cánceres que expresan los receptores de IGF-1 se recomienda para todos los biosimilares de GH actualmente aprobados.

Se considera que la demostración de eficacia y seguridad similares entre un PMBr y una GH biosimilar aprobada en niños con déficit de GH puede permitir extrapolación a otras indicaciones de la somatotropina de referencia, ya que el mismo receptor de GH se cree está involucrado en todas las indicaciones terapéuticas aprobadas de rhGH.

Se recomienda un tratamiento de una población de niños con deficiencia de GH ya que esta población de pacientes es considerado la más sensible a GH y un modelo conocido para estudiar la eficacia de las somatotropinas.

La EMEA publica en 2006 una guía específica para la presentación de PMBs conteniendo somatotrofina delineando los requerimientos no-clínicos y clínicos para la demostración de la naturaleza similar de dos PMB en términos de seguridad y eficacia ⁽¹⁾. La sección no-clínica guía los estudios farmacotológicos comparativos (estudios "in vitro", "in vivo", al menos un estudio de toxicidad en especies relevantes y datos de tolerancia local en una especie) y la sección clínica los requerimientos farmacocinéticos (estudio cruzados de una sola dosis), farmacodinámicos (comparativos con IGF1 como biomarcador), de eficacia (al menos un ensayo randomizado paralelo doble ciego en niños prepuberales con deficiencia de GH), seguridad (datos de inmunogenicidad de 12 meses) y el plan de farmacovigilancia. El plan de manejo de riesgo debe cubrir tópicos como el potencial riesgo diabético en niños con deficiencia de GH y RCIU, la aparición de anticuerpos anti GH y anti células huésped.

Dos somatotropinas biosimilares han sido aprobadas en la UE, Omnitrope R (enero 2006 Sandoz) y Valtropin (febrero 2006 Biopartners). Omnitrope es producida por tecnología DNA recombinante en *E. coli*. También ha sido la primera hormona de crecimiento recombinante aprobada por la FDA con un protocolo abreviado descrito en la sección 505(b)⁽²⁾ de la FDC acta (mayo 2006). Este PMBs no ha sido considerado como terapéuticamente equivalente y por ello sustituible con ninguna de las otras GH aprobadas. Omnitrope ha sido aprobado en Canadá (Abril 2009) para su uso en GHD en niños y adultos. Valtropin una versión similar de Hutrope mostró tener similar eficacia y seguridad que su producto de referencia en un estudio randomizado, controlado de 12 meses de duración en 149 niños con GHD. Si bien, estos PMBs tienen una sustancia activa comparable son producidos en fuentes diferentes, Hutrope es sintetizado en *E. coli* y Valtropin en levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, esto podría conducir a consecuencias clínicas en el caso de un paciente con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de la célula huésped. Tales diferencias deberán ser importantes en la decisión del médico para seleccionar un medicamento sobre otro.

Áreas de discusión:

- Eficacia: La sensibilidad a la GH se considera mayor en la

deficiencia de GH que en las condiciones no-GH-deficientes. Por lo tanto, podría haber sido razonable exigir los datos de al menos dos condiciones, siendo una deficiencia de GH y otra no, tales como el síndrome de Turner. Sin embargo, en las directrices actuales se considera que la manifestación de la misma eficacia y seguridad en el déficit de GH pueden extrapolarse a otras indicaciones de la somatotropina de referencia.

- Seguridad: Dado que la amplitud del efecto de la GH es dependiente del tiempo, sería importante saber si la eficacia terapéutica puede variar con el tiempo, es decir, si un producto considerado equivalente a una referencia después de un año de estudio aún sería equivalente si el estudio fuese más largo o si la producción de anticuerpos cambian a lo largo del tiempo y pudieran influir en la eficacia y la seguridad. Las directrices actuales proponen un estudio de 6-12 meses de duración para evaluación comparativa de seguridad y eficacia en niños. Si bien, los datos sobre eficacia y seguridad después de 24 meses no son necesarios en la autorización de comercialización, el archivo debería estar disponible después de la comercialización. La ocurrencia y las implicaciones clínicas de anticuerpos anti rhGH y anti-células huésped deben estar estrechamente monitoreados como parte de los programas de gestión de riesgos.

- Prospecto: El conjunto de características del producto debe aportar información transparente para los profesionales de la salud y pacientes sobre tópicos relevantes de seguridad y efectividad. Debido a que un PMBs no es idéntico al PMBr, se debe diferenciar los datos que han sido obtenidos con el PMBs de aquellos que pertenecen al PMBr, particularmente en el caso de indicaciones extrapoladas que no han sido estudiadas para el PMBs.

- Nombre: En función de un monitoreo post-comercialización el uso de un nombre específico es recomendable. Un nombre internacional no propietario (INN) es asignado a las drogas bajo el programa de OMS: "WHO INN Programme". La OMS no entiende de introducir un proceso específico para nombrar los PMBs y el catálogo de INN puede no ser apropiado para identificar y permitir la trazabilidad de los PMB y en particular los PMBs. Por ello sería necesario que los PMBs sean comercializados con nombre de marca.

- Sustitución: En algunos países la intercambiabilidad o sustitución es automática, por un proceso administrativo nacional se permite al farmacéutico cambiar a otro producto conocido por tener la misma calidad, eficacia y seguridad.

En este contexto, es importante recordar que los PMBs no son medicamentos genéricos. Diferencias entre los PMBs y los PMBr pueden causar diferencias en seguridad o eficacia. Teniendo en cuenta que estas diferencias no pueden ser observadas hasta tener más experiencia con los PMBs, una sustitución sistemática y descontrolada, basada

en la prescripción de la sustancia activa común no sería razonable actualmente. Además, los PMBs son en primer lugar medicamentos biológicos que cuentan con su propio perfil de calidad relacionado a su fabricación. En principio, no se recomienda el cambio de un PMB por otro en un paciente. No hay ninguna razón para apartarse de esta recomendación para un producto biosimilar. Además, la eficacia y seguridad clínica de somatotropinas biosimilares sólo se ha demostrado en una población de niños con deficiencia de GH, la extrapolación a otras poblaciones menos sensibles todavía tiene que ser demostrada en la práctica clínica.

Por lo tanto, los médicos deben participar en las decisiones de sustituir cualquier PMB. En este respecto, es también esencial contar con excelentes registros clínicos de los pacientes que recibieron los tratamientos, que permita a los médicos rastrear los productos utilizados en caso de ocurrencia de un evento adverso. El Parlamento francés aprobó una nueva ley sobre medicamentos, que incluía el reconocimiento de la naturaleza única de los biosimilares y la prohibición de sustitución automática entre los medicamentos biológicos. Las agencias de medicamentos Sueca, Noruega y Española han emitido declaraciones oficiales con un mensaje similar.

La sustitución automática tendría dos consecuencias fundamentales en materia de farmacovigilancia:

- Dificultad en el establecimiento de una asociación temporal entre una reacción adversa y el producto responsable
- Dificultad para identificar el producto específico utilizado por el paciente, trazabilidad

Conclusiones

El enfoque biosimilar permite a las empresas farmacéuticas presentar una versión abreviada de expediente (en comparación con un estándar "completo") para obtener una autorización de comercialización de un PMBs, a condición de que se establezca un cierto nivel de semejanza en calidad, seguridad y eficacia entre el PMBs y el PMBr.

Sería conveniente que los estudios de comparabilidad se realizaran para cada indicación y poblaciones específicas.

La sustitución de un biosimilar por otro, no se recomienda actualmente, por lo tanto los PMB (de referencia y similares) no son intercambiables.

Aunque la UE tiene las vías de reglamentación más avanzadas para biosimilares, no hay ningún sistema de regulación armonizada a nivel mundial para estos productos. Un marco regulatorio bien definido tendrá que ser desarrollado en el seno de la OMS, que pueda luego ser ampliado en respuesta al aumento de experiencia y conocimiento científico de los biosimilares. Es importante que dicho marco normativo no sólo pueda garantizar que los biosimilares son seguros, eficaces y de buena calidad, sino que también asegure la trazabilidad, farmacovigilancia y coherente re-

colección de datos para esta nueva clase de productos.

Bibliografía

1. **Pavlovic M y col.** Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Growth Hormone: European Regulation. *Horm Res* 69:14–21, 2008
2. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 31 mars 2004 Directive 2001/83/EC, as amended by Directives 2003/63/EC and 2004/27/EC
3. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 (CHMP adopted September 2005)
4. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/05 (CHMP adopted February 2006)
5. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/42832/05 (CHMP adopted February 2006)
6. **Woodcock J, Griffin J, y col.** The FDAs assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nature*, (6) 437-442, 2007
7. **Raines LJ.** Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigm is inapplicable to biotechnology products. *Biolaw bus* 5: 6-13, 2002
8. **Roger S, FRACP, Goldsmith D.** Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *Journal of Clin Pharm Therap* 33, 459–464, 2008
9. **Kresse G.** Biosimilars – Science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* (2009), doi:10.1016/j.ejpb. 2009.02.014
10. Huub Schellekens. Biosimilar therapeutics what do we need to consider? *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i27–i36 doi: 10.1093/ndtplus/sfn177.
11. Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin. EMEA/CHMP/94528/05 (CHMP adopted February 2006).
12. **Jeewon Joung A, James S, y col.** On behalf of the WHO Informal Consultation Group1. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19e20 April 2007. *Biologicals* 36 (2008) 269e276.
13. B.O. 05/09/05 SALUD PUBLICA Disposición 4844/2005 - ANMAT
14. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1868–1870, 2001
15. **Ranke M.** New Preparations Comprising Recombinant Human Growth Hormone: Deliberations on the Issue of Biosimilars. *Horm Res* 69:22–28, 2008

Mesa 2 Criptorquidia: Controversias Diagnósticas y Terapéuticas Actuales

Silvia Gottlieb, Martha Suárez, Mirta Stivel, Elisa Vaiani (en representación del Panel de Expertos)

- Definición, frecuencia en pretérminos y RN de término y a diferentes edades cronológicas.
- Diagnósticos diferenciales
- Evaluación diagnóstica: estudios complementarios (eficiencia, confiabilidad, accesibilidad en centros de baja complejidad)
- hCG: recomendaciones actuales para su uso en el diagnóstico de función testicular.
- hCG: recomendaciones actuales para su uso terapéutico.
- Enfoque terapéutico recomendado: recursos y edad apropiada
- Resultados del tratamiento adecuado
- Marcadores pronósticos de fertilidad futura

Definición:

El testículo no descendido o criptórquido es aquel que no se localiza en la región inferior del escroto o que luego de descender con maniobras manuales al escroto no permanece en esta localización. Es la anomalía congénita más frecuente en el varón y un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez ⁽¹⁾.

En los recién nacidos pretérmino, la prevalencia de criptorquidia es de hasta 30%; en los de término, del 2 al 3% y al año de vida de un 0.8%. De esto se infiere que puede ocurrir el descenso espontáneo durante el primer año de vida en un 70% de los casos aproximadamente ⁽²⁾.

Su incidencia es mayor en: recién nacido de bajo peso, mellizos, asociado a diabetes gestacional, alcoholismo y tabaquismo materno.

La criptorquidia unilateral es cuatro veces más frecuente que la bilateral.

Factores genéticos y hormonales que controlan el descenso testicular:

La regulación del descenso testicular en humanos es un proceso complejo no del todo actualmente comprendido donde intervienen factores genéticos, hormonales, físicos y ambientales. Clásicamente se describen dos fases **1) transabdominal e 2) Inguinoescrotal**. El tiempo en que ocurren ambas etapas varía según las especies, en el humano usualmente se completan antes del momento del nacimiento. Ambas fases difieren en su regulación hormonal.

El testículo se desarrolla a partir de una gónada indiferenciada desde la sexta semana de gestación. El descenso a su posición definitiva en el escroto se produce en dos fases: transabdominal e inguinoescrotal.

1ª fase (transabdominal): Los testículos se deslizan sobre los conductos genitales, quedan enclavados caudalmente

por el ligamento gubernáculum, junto con el epidídimo e ingresan en el anillo inguinal interno. Esta fase se completa en la semana 15 de la gestación y es dependiente principalmente del factor insulinosimil 3 (INSL3), secretado por las células de Leydig fetales en la semana 9, que actúa a nivel de su receptor RXFP2 e induce el desarrollo masculino del gubernáculum. Los andrógenos tienen un papel menor: gatillan la regresión del ligamento suspensorio craneal ^(1,3).

2ª fase inguinoescrotal: El testículo es guiado por el ligamento gubernáculum desde el área inguinal al escroto. Esta fase, que se completa al final de la semana 35, es altamente dependiente de andrógenos y, en parte, de otros factores anatómicos.

Frecuentemente, la criptorquidia se debe a anomalías anatómicas en la fase inguinoescrotal del descenso testicular. La fase transabdominal está raramente alterada, y sólo cerca de un 5% de los testículos no descendidos se hallan en posición intraabdominal. Las causas genéticas de criptorquidia pueden estar relacionadas a alteraciones cromosómicas (síndrome de Klinefelter) o a mutaciones en los genes INSL3/RXFP2 o receptor de andrógenos ^(1,3).

Factores ambientales:

Estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia del criptorquidismo en los últimos años. Los factores implicados son sustancias químicas que tienen propiedades estrogénicas que interfieren en la síntesis o acción de andrógenos (disruptores endocrinos), estos incluyen pesticidas, ftalatos y bisfenoles ⁽⁴⁾.

Etiología:

a) Secundaria a defectos anatómicos.

- Anomalía en la implantación del gubernáculum
- Presencia de hernia inguinal

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

- Vasos espermáticos cortos
 - Hidrocele
- b) Asociada a deficiencias hormonales por defecto testicular
- Disgenesias gonadales
- c) Asociada a deficiencias hormonales por defecto hipotálamo-hipofisario
- Insuficiencia Hipofisaria
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Síndrome de Laurence Moon Bield
 - Malformaciones congénitas del sistema nervioso central (defectos en línea media)
- d) Asociada a malformaciones congénitas:
- Persistencia de cloaca
 - Epispadias
 - Anomalías del tracto urinario
 - Síndrome de prune belly.

Clasificación:

El testículo criptóquido puede estar situado a lo largo de su trayecto habitual de descenso, ya sea intraabdominal, en el canal inguinal o en la raíz del escroto, o fuera del trayecto, en una posición ectópica, como, por ejemplo, el testículo subcutáneo.

Testículos no descendidos congénitos: Están fuera del escroto desde el nacimiento, pueden ser palpables o no palpables por su localización intraabdominal, o bien estar ausentes.

Testículos no descendidos adquiridos: Son los testículos que descienden durante el primer año de vida y luego reascienden. Con el crecimiento somático del niño, el cordón permanece corto y retrae el testículo. El 40% de los testículos criptóquidos al nacimiento que bajan espontáneamente reascienden y pueden requerir tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, en estos pacientes se debe controlar, una vez por año, la ubicación testicular hasta la pubertad.

El testículo retráctil: Representa una variante normal de la posición testicular, resultante de un reflejo cremasteriano exagerado con orificios inguinales externos permeables. Este reflejo está ausente en el primer año de vida y se exagera alrededor de los 6 años.

Examen físico:

El examen físico debe realizarse en un ambiente cálido. El paciente puede estar en decúbito dorsal y/o supino. Durante la inspección se constatará la presencia de asimetrías escrotales o hipoplasia del mismo por ausencia de los testículos, el tamaño del falo y la localización del orificio uretral. Para facilitar la palpación de la zona inguinoescrotal ésta puede realizarse con las manos enjabonadas. Es importante inhibir el reflejo cremasteriano colocando una mano en la región inguinal previa a la palpación.

En caso de presentar ausencia de testículos palpables

siempre hay que tener en cuenta que puede tratarse de un niño virilizado, como ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21OHLasa. En estos casos algunas niñas presentan una virilización completa de sus genitales externos, (estadio de Prader 5), por presencia de andrógenos en exceso en la vida fetal. El cariotipo y los dosajes hormonales permiten el diagnóstico diferencial.

Es importante ante la presencia de criptorquidia unilateral asociada a otras anomalías de los genitales externos, criptorquidia bilateral o ausencia de testículos palpables, descartar un desorden de la diferenciación sexual (DSD) y realizar cariotipo, estudios hormonales y de imágenes⁽⁵⁾.

Diagnóstico por estudios hormonales:

En los pacientes criptóquidos hay que valorar la función testicular con dosaje de gonadotropinas, testosterona, hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B. En los casos en que los testículos no son palpables, la inhibina B y la AMH no son detectables y la FSH elevada se diagnostica anorquia.

En pacientes criptóquidos en etapa prepuberal la AMH y la inhibina B pueden ser bajas con FSH algo elevada sugiriendo un daño gonadal primario.

Los valores de testosterona son muy bajos o indetectables entre los 6 meses y el inicio puberal, por lo cual se requiere la realización de la prueba de HCG para valorar la función del tejido intersticial testicular.

Diagnóstico por imágenes:

Son de limitada utilidad en la localización de testículos criptóquidos:

- ECOGRAFÍA: es útil para valorar el testículo cuando es palpable, no así para identificar testículos intraabdominales.
- VENOGRAFÍA: es un procedimiento invasivo y no es útil en niños ya que el pequeño tamaño de los vasos espermáticos invalida su uso.
- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA: Inconveniente por su radiación y la necesidad de utilizar contraste. No es útil en testículos intraabdominales debido a la grasa existente en la cavidad.
- RESONANCIA MAGNÉTICA POR IMÁGENES: inminente, exenta de radiación, pero el inconveniente en pediatría es su necesidad de sedación en pacientes pequeños y su alto costo.

Edad de tratamiento:

Es una de las mayores controversias, debido a la variable información en cuanto al efecto deletéreo que tiene la posición del testículo no descendido en el desarrollo del epitelio germinal durante la infancia y la edad adulta.

Dado el descenso espontáneo en el primer año de vida, se sugiere una conducta expectante en este período. De acuerdo a los estudios histológicos se sugiere no posponer más allá de los 2 años el tratamiento de la criptorquidia. La localización escrotal permitiría una adecuada transforma-

ción de gonocitos a espermatogonias inmaduras.

Tratamiento hormonal:

El tratamiento hormonal con hCG comenzó a utilizarse desde 1930 y el factor liberador de gonadotrofinas (GnRH) desde 1974.

El tratamiento hormonal se basa en la hipótesis de que la etiopatogenia de la criptorquidia es debida a una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La hCG tiene efecto similar a la LH en estimular la secreción de testosterona, el GnRH intranasal, o intramuscular, estimula la liberación de LH y FSH hipofisaria.

La eficacia del tratamiento hormonal es variable, con tasas de éxito de 0-55% (hCG) y 9-78% (GnRH). Pyorala y col. ⁽⁶⁾ revisaron 33 estudios publicados entre 1975 y 1990, y analizaron en un metaanálisis 9 trabajos aleatorizados disponibles: la terapia con GnRH fue efectiva en 21%, con hCG 19% y con placebo 4%. Esta tasa de éxito de tratamiento es menor si se excluyen los pacientes con testículos retráctiles. Cuando el análisis considera la posición del testículo antes del tratamiento, el éxito es mayor cuando la posición es más caudal.

En otro metaanálisis, que incluye trabajos hasta 2003, se concluyó que hCG fue eficaz en 25% y GnRH en 18%. Los autores puntualizan que los trabajos exhiben muestras pequeñas, poco poder estadístico y que en ninguno de ellos se describe el método de aleatorización ⁽⁷⁾. Ong y col ⁽⁸⁾, que resumen trabajos aleatorizados y no aleatorizados publicados entre 1991 y 2003, alcanzan conclusiones similares a las de Pyorala. En cuatro de estos trabajos analizados se sugiere una tasa de éxito mayor cuando la criptorquidia es bilateral. Además, se destaca el reascenso en el 25% de aquellos testículos criptórquidos que descienden con tratamiento hormonal.

En nuestro país, Gottlieb y col., en una revisión retrospectiva de registros clínicos de alrededor de 2.100 pacientes de un centro endocrinológico de referencia, observaron descenso testicular con hCG en 30-40% de los casos, directamente relacionado con la posición inicial del testículo ⁽⁹⁾.

Los estudios que valoran el beneficio a largo plazo del tratamiento hormonal son escasos. Richter y col. analizan 121 pacientes tratados hormonalmente, en 39% encontraron recuento espermático normal; infertilidad en 18% de los pacientes con criptorquidia unilateral y en 25% de aquellos con criptorquidia bilateral.

En nuestra reunión con expertos nacionales se opinó que la tasa de éxito anatómico depende de la localización y capacidad de respuesta del testículo criptórquido al estímulo hormonal. Una valoración apropiada del paciente permitiría seleccionar a aquellos pacientes en los que este tratamiento sería efectivo.

Los protocolos de administración de hCG descriptos en

la bibliografía son variables. Dada la forma de presentación comercial de esta hormona en nuestro país, se podría utilizar un esquema que incluya la administración vía intramuscular de 2.500 en menores de 4 años o 5.000 Unidades Internacionales en mayores de 4 años según la edad del paciente, repartidas en 5 semanas consecutivas. El Gn-RH intranasal se utiliza una dosis de 1200 ug/día durante 1 ó 2 meses, si bien el éxito terapéutico es alto, las dificultades son su alto costo y no se encuentra disponible en nuestro país, se requiere la colaboración del paciente y su administración es de 6 veces por día. Es aconsejable realizar tratamiento hormonal solo cuando el testículo se encuentra cercano a la bolsa escrotal, una sola serie de hCG y si no responde se efectuará el tratamiento quirúrgico.

En los últimos años ha surgido preocupación debido a estudios que refieren apoptosis de células germinales y cambios inflamatorios en biopsias testiculares de pacientes tratados previamente con hCG y en modelos animales, y disminución del número de células germinales y volumen testicular en pacientes adultos. Basándose en tres trabajos previos, el Consenso Nórdico ¹⁰ para el tratamiento de la criptorquidia no recomienda el uso de hCG, en general, para el tratamiento de esta entidad. De todos modos, en estos trabajos no se demuestra que esos cambios sean deletéreos sobre el número de espermatozoides en el semen ni aclaran el significado biológico del fenómeno apoptótico. El diseño de estos trabajos es cuestionable por cuanto no se trata de trabajos aleatorizados y el método de recuento de células germinales por sección transversal del túbulo es discutible. Demirbilek demostró cambios inflamatorios y vasculares en biopsias testiculares de pacientes operados recientemente tratados con hCG, aunque esos cambios fueron transitorios.

Otros efectos adversos conocidos del tratamiento hormonal son los producidos por el aumento de la testosterona que llega a niveles puberales (efectos androgénicos), como erecciones, cambios de conducta, crecimiento peniano, que revierten al finalizar el tratamiento.

La utilización de hCG antes de la cirugía se ha empleado durante mucho tiempo. Los beneficios referidos para esta conducta se basan en el aumento de la elasticidad de estructuras vasculares y en la elongación del cordón espermático.

Por otro lado, no existen trabajos en la bibliografía que destaquen el beneficio de administrar hCG previo a la orquidopexia, por lo cual, no se sugiere su utilización en esta circunstancia.

Tratamiento quirúrgico:

Los adelantos en la anestesiología pediátrica, la mejor tolerancia al procedimiento en niños menores y el desarrollo de instrumental apropiado que facilita la técnica quirúrgica junto con un menor impacto psicológico en el niño y los

padres, ha llevado a muchos expertos a recomendar la resolución quirúrgica antes de los dos años de vida.

Se efectúa laparoscopia para la visualización de testículos no palpables unilateral o bilateral antes de la corrección quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico debe ser realizado por un cirujano experto para evitar complicaciones, como atrofia testicular secundaria a la sección de los vasos sanguíneos o de los vasos deferentes, traumatismos del cordón espermiático por excesiva tracción, etc.

Pronóstico de fertilidad:

En la criptorquidia bilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 65 - 75% presentó infertilidad. En la criptorquidia unilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 5- 15% presentó infertilidad.

Virtanen y col.⁽¹¹⁾ demostraron que en la criptorquidia bilateral después de la orquidopexia el 28% tenían espermograma normal y en la criptorquidia unilateral después de la orquidopexia el 71% presentaban espermograma normal.

Hadziselimovic y col.⁽¹²⁾ en el 2007 presentaron un trabajo en donde demostraron que a pesar de disminuir la edad de la orquidopexia en menores de 2 años no mejoró el pronóstico de fertilidad futura.

En la edad adulta la inhibina B no detectable y la FSH elevada son marcadores hormonales de infertilidad.

Cáncer y criptorquidia:

La criptorquidia es un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de cáncer testicular sobre todo el seminoma, el cual se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida.

Dos posibles mecanismos han sido postulados: a) alteración temprana en el desarrollo del testículo, teoría del síndrome de disgenesia testicular (persistencia de formas inmaduras de células germinales que desarrollan el carcinoma "in situ", b) acción de la temperatura en un microambiente subóptimo. El riesgo de desarrollar carcinoma "in situ", o invasivo en el tiempo, es de un 2-3%, y esto es 4 veces mayor que en la población general. Este riesgo se ve incrementado con la edad si no se resuelve la criptorquidia. En la criptorquidia unilateral también está descrito el desarrollo de cáncer en el testículo contralateral. Pettersson y col.⁽¹³⁾ analizaron el riesgo de desarrollar cancer en una cohorte de 16983 hombres con antecedentes de orquidopexias y un seguimiento medio de 12.4±7.4 años. El riesgo relativo (RR) de desarrollar cáncer estaba aumentado comparado con la población normal. A su vez, en el grupo operado antes de los 13 años el riesgo era (OR) 2.23 (CI 1.58-3.06) comparado con la población normal, mientras que cuando el tratamiento quirúrgico se realizaba a una edad ≥ 13 años el RR se incrementaba 5.4 (95% CI 3.2-8.53).

Un metaanálisis en el que se incluyeron cuatro estudios reveló que el riesgo de desarrollar tumor estaba significativamente incrementado si la orquidopexia se realizaba más allá de los 10-11 años. El riesgo de desarrollar cáncer testicular fue casi 6 veces mayor en aquellos en los que la orquidopexia fue más tardía, o no se realizó comparado con aquellos en que se hizo más tempranamente.

Conclusiones y recomendaciones finales:

La criptorquidia es la anomalía congénita más frecuente en el varón, y está asociada a morbilidad futura a pesar del tratamiento. Estos pacientes quizás ya tengan un daño testicular previo debido a una alteración en la organogénesis testicular en la vida fetal.

- El niño con criptorquidia unilateral o bilateral aislada o asociada a otros trastornos del desarrollo sexual debe ser evaluado en forma temprana, tanto anatómicamente como funcionalmente, por un médico experto
- El tratamiento debe diferirse hasta por lo menos los 12 meses considerando la posibilidad del descenso espontáneo del testículo al escroto
- El tratamiento de la criptorquidia es aconsejable iniciarlo antes de los 2 años de edad
- La utilización de hCG previa a la cirugía, con el fin de facilitar el acto quirúrgico, no está indicada
- Los pacientes que deben ser sometidos a cirugía, deben ser referidos a un cirujano o urólogo pediátra entrenado
- El seguimiento de los niños con alteraciones del descenso testicular, con especial énfasis en la revaloración del volumen y función hormonal gonadal, debe ser realizada por pediatras endocrinólogos

Por las dos complicaciones más importantes de la criptorquidia: infertilidad y cáncer testicular, estos pacientes deben ser seguidos durante toda la vida.

Bibliografía:

1. Comité Nacional de Endocrinología Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. Cryptorchidism: current tendencies about treatment and follow up. Arch Argent Pediatr 107:176-180, 2009
2. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. Arch Argent Pediatr 99:372-374, 2001
3. Foresta C, Zuccarello D, y col. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. Endocr Rev 29:560-80, 2008
4. Skakkebaek N, Rajpert-De Meyts E, Main K. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common de-

- velopmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972-978, 2001
5. **Vaiani E, Rivarola M, Belgorosky A.** Criptorquidia. *Endocrinología Pediátrica On Line*. No. 23; 2009
 6. **Pyorala S, Huttunen N, Uhari M.** A review and metaanalysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 80: 2795-2799, 1995
 7. **Henna M, Del Nero R, y col.** Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metaanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Sur Int* 20:357-359, 2004
 8. **Ong C, Hasthorpe S, Hutson J.** Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int* 21:240-54, 2005
 9. **Gottlieb S, Chemes H, Bergadá C.** Criptorquidia en la infancia y la adolescencia. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 36(157):115-121, 1994
 10. **Ritzén E, Bergh A, y col.** Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatrica* 96:638-643, 2007
 11. **Virtanen H, Bierknes R, y col.** Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Pediatr* 86(5):611-616, 2007
 12. **Hadziselimovic F, Burckhard H, y col.** Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 68:46-52, 2007
 13. **Pettersson A, Richiardi L, y col.** Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 356:1835-1841, 2007

Mesa 3

Hipotiroidismo Congénito: Pesquisa, Confirmación y Seguimiento

Gustavo Borrajo, Gabriel Fideleff, Viviana Herzovich, Graciela Testa (en representación del Panel de Expertos)

Definición

Hipotiroidismo Congénito (HC) es la situación clínica resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, ya sea por deficiente producción de las mismas o por resistencia a su acción⁽¹⁾.

El HC es la endocrinopatía más frecuente en el período neonatal⁽²⁾ y una de las causas más comunes de deficiencia mental prevenible en la infancia⁽³⁾, razón por la cual su diagnóstico inmediato y tratamiento precoz son de vital importancia para evitar el retraso mental irreversible.

La incidencia del HC primario en nuestro país oscila según las regiones entre 1/1.800 y 1/2.500 recién nacidos vivos, con una media de 1/2.300⁽⁴⁻⁶⁾.

Etiología

La etiología del HC puede dividirse en 4 grupos⁽²⁾:

- 1) HC Primarios Permanentes:
 - a) Por alteración del desarrollo de la glándula tiroides (75-85 %):

Disgenesias tiroideas:

 - Agenesia
 - Hipoplasia
 - Ectopía
 - Hemitiroides
 - b) Por alteración de la síntesis de las hormonas tiroideas (15-20 %):

Defectos en la hormonogénesis:

 - Defectos en el NIS
 - Defectos en la Tiroperoxidasa (TPO)^(7,8)
 - Defectos en la Tiroxidasasa 2 (THOX2)
 - Defectos en las Deshalogenasas
 - Defectos en la Tiroglobulina (TG)
- 2) HC Primarios Transitorios:
 - a) Hipertirotrofinemia
 - b) Drogas antitiroideas
 - c) Anticuerpos maternos
 - d) Contaminaciones con Iodo
- 3) HC Centrales (Hipotálamo-Hipofisarios):
 - a) Defectos en el desarrollo Hipotálamo-Hipofisario
 - b) Deficiencia aislada de TSH
- 4) HC Periféricos:

Resistencia a las Hormonas Tiroideas:

 - MCT-8
 - Hemangioendotelioma hepático

Formas clínicas de presentación

El 95% de los recién nacidos que padecen HC no presentan signos y/o síntomas evidentes al nacer, resultando imprescindible la implementación de programas de pesquisa neonatal masiva para su detección precoz.

Al examen físico, los recién nacidos pueden revelar una o varias manifestaciones que incluyen: fontanela posterior abierta más allá de la primer semana de vida, ictericia prolongada, macroglosia, distensión abdominal, hernia umbilical, hipotermia, palidez, piel seca y marmórea, facies típicas, constipación, hipotonía, hipoactividad, sueño prolongado, llanto ronco y bradicardia, con o sin bocio⁽⁹⁾.

Estrategias de pesquisa

Los primeros programas piloto de pesquisa neonatal de HC fueron implementados en Québec – Canadá y Pittsburgh – EE.UU. en 1974³.

En sus inicios la pesquisa se realizaba exclusivamente mediante la determinación de T4 en papel de filtro.

Actualmente, y aunque su determinación no permite detectar los HC centrales, la medida de TSH es considerada el indicador más confiable para la detección del HC primario.

Las estrategias posibles para la pesquisa neonatal son tres³:

Medida Primaria de TSH: esta estrategia se utiliza principalmente en Europa, Japón, Canadá, Latinoamérica y algunos estados de los EE.UU.

Ventajas:

- Identificación rápida de HC primarios moderados a severos.
- Identificación de HC compensados, HC moderados transitorios o permanentes, inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo y resistencia a TSH.
- Realización de un único test.
- Baja tasa de recitación (0,05 %).

Desventajas:

- No detecta aumentos retrasados de TSH, deficiencia de Globulina transportadora de tiroxina (TBG), e hipotiroxinemias en niños críticamente enfermos y con bajo y muy bajo peso al nacer
- Falla en la identificación de HC centrales
- Elevada tasa de recitación en muestras colectadas antes de las 12 horas de vida

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Medida Primaria de T₄ – TSH backup: esta estrategia consiste en realizar una medida inicial de T₄ a todos los recién nacidos, y una medida de TSH en un segundo paso exclusivamente a aquellos neonatos con niveles de T₄ por debajo del valor de corte establecido (usualmente, el percentil 10). La misma se utiliza preferentemente en algunos estados de los EE.UU.

Ventajas

- Detecta prácticamente todas las formas de HC.
- “Apropiado” para neonatos de muy bajo peso (< 1500 g).
- En general, no resulta críticamente afectado por la recolección de muestras antes de las 12 horas de vida.

Desventajas:

- Dificultades para definir el valor de corte de T₄ total a fin de poder minimizar los falsos positivos y detectar todos los niños con HC, hecho que determina que en la práctica resulte necesario utilizar un valor de corte calculado en forma independiente para cada ensayo en el percentil 10.
- Falsos negativos en HC compensados con T₄ normal.
- Elevada tasa de recitación por T₄ disminuidas (0,30 %).

Medida simultánea de T₄ y TSH: se trata de la estrategia ideal, sin embargo, su utilización resulta operativamente más compleja y costosa.

Estrategia de pesquisa recomendada

Tal como se mencionó anteriormente, la estrategia ideal es la medición simultánea de T₄ y TSH. Sin embargo, la medida primaria de TSH sigue siendo considerada la mejor opción por dos razones principales: en primer lugar, porque analíticamente resulta mucho más apropiado medir incrementos de un analito determinado como es la TSH, que determinar disminuciones como ocurre en el caso de la T₄ en el HC; y segundo, porque el set point de TSH de cada individuo resulta afectado mucho antes de que comience a disminuir la T₄, incrementando así la sensibilidad de la detección.

Condiciones de recolección de muestras

La muestra de sangre recomendada para las pruebas de pesquisa neonatal es sangre obtenida por punción del talón, impregnada en papel de filtro y colectada entre las 48 horas y el 5º día de vida^(4,10).

Independientemente de esto, y considerando que las altas precoces son frecuentes en nuestro país, se recomienda que las muestras sean colectadas igualmente aunque no se hayan alcanzado las 48 horas de vida, por lo cual ningún neonato debe ser dado de alta sin que se haya procedido a realizar la toma de la muestra^(3,4).

En aquellos casos en los cuales el recién nacido tenga más de 5 días de vida y la muestra de sangre aún no

hubiera sido colectada, se recomienda igualmente su recolección puesto que, aunque se conoce que la efectividad del tratamiento es inversamente proporcional a la edad de inicio del mismo, es preferible una muestra tardía a una muestra que nunca se colectó.

Situaciones especiales

Con el fin de evitar potenciales resultados falsos negativos ocasionados por variaciones biológicas individuales, se recomienda tener en cuenta las siguientes situaciones especiales, las cuales en todos los casos requerirán la toma de una segunda muestra de sangre:

a) Recién nacidos pretérmino, menores de 32 semanas de gestación: debe colectarse una segunda muestra en papel a los 14 días de vida, repitiendo en forma seriada hasta llegar a las 32 semanas⁽¹⁰⁻¹²⁾.

b) Mellizos monocigóticos: debe tomarse una segunda muestra en papel a los 14 días de vida³.

c) Recién nacidos críticamente enfermos: se debe repetir la toma de muestra al observarse una mejoría en su estado clínico.

d) Recién nacidos sometidos a transfusiones o diálisis: debe tomarse la muestra antes de efectuar el procedimiento^(10,11), y en caso de que esto no hubiera sido posible, se debe tomar una nueva muestra a los 7 días de realizado el mismo.

e) Recién nacidos recibiendo dopamina o glucocorticoides: se debe tomar una nueva muestra luego de suspendida la administración de los mencionados fármacos^(3,10,11).

Implementación de la pesquisa neonatal

La pesquisa neonatal es un sistema preventivo de la Salud Pública que debe implementarse bajo la forma de programas organizados, funcionalmente centralizados y geográficamente regionalizados, y cuyos niveles de ejecución deben integrarse en forma coordinada y dinámica.

Para que un programa de pesquisa neonatal alcance con éxito sus objetivos debe comprender⁽¹³⁾:

- Educación de padres y pediatras acerca de los objetivos de la misma.
- Realización rápida y confiable de las pruebas de pesquisa.
- Recolección y transporte confiable de las muestras.
- Pronta ubicación y seguimiento de los individuos con resultados anormales.
- Diagnóstico de certeza con pruebas confirmatorias.
- Educación, consejo genético y apoyo psicológico para las familias de los niños afectados.
- Seguimiento y tratamiento adecuados de los casos detectados.
- Evaluación sistemática de los resultados y de la evolución del programa.

Cobertura y problemática de la pesquisa neonatal en nuestro país

En relación a la cobertura, y si bien hasta la fecha la Argentina no cuenta con un banco de datos que centralice la información del total de niños pesquisados a nivel nacional, la misma puede estimarse en alrededor de un 80% sobre la base de la información provista por diferentes programas regionales.

En cuanto a la problemática actual, y a pesar de que en los últimos 10 años se puso de manifiesto un crecimiento sostenido y significativo de las actividades de pesquisa, representado por la implementación de nuevos programas, el incremento observado en la cobertura alcanzada, la expansión evidenciada en los grupos de enfermedades a pesquisar, la sensibilización de las autoridades de salud y la integración de los distintos equipos de trabajo, aún siguen quedando diversos aspectos que requieren ser mejorados⁽¹⁴⁾:

- Diversidad en los paneles de enfermedades pesquisadas a lo largo de las diferentes regiones del país.
- Ausencia de un organismo regulador y fiscalizador de las actividades de pesquisa.
- Carencia de un registro nacional de coberturas e incidencias.
- Dificultades para definir presupuesto y para asegurar la continuidad del financiamiento.
- Imposibilidad para dar cobertura a toda la población dando lugar a una situación de inequidad entre recién nacidos del sector público y privado.
- Diversidad en las legislaciones vigentes en cada provincia y en las patologías definidas como obligatorias a partir de cada una de ellas.

Valores de corte a utilizar en las pruebas de pesquisa

La recomendación consiste en utilizar un valor de corte de TSH de 10 μ UI/ml de sangre entera para muestras colectadas en papel de filtro.

Independientemente de esta recomendación, cada laboratorio debe definir su propia línea de corte con la metodología utilizada en la rutina diaria, de forma tal que el sistema alcance la mayor sensibilidad y especificidad para la detección del HC, es decir tratando de lograr una tasa de resultados falsos negativos lo más próximo a cero posible, y manteniendo la tasa de resultados falsos positivos dentro de límites aceptables (como máximo hasta 0,5 %).

Falsos negativos

La probabilidad de encontrar resultados falsos negativos en aquellos laboratorios en los cuales los valores de corte fueron correctamente definidos, es realmente baja. Sin embargo, en la práctica es posible encontrar diferentes situaciones que pueden afectar a las distintas etapas del proceso de pesquisa y que consecuentemente pueden dar

lugar a este tipo de resultados, a las cuales se detalla a continuación⁽¹⁵⁾:

a) Causas inherentes a la fase preanalítica:

- Llenado incompleto o erróneo de los datos requeridos en la tarjeta de recolección.
- Recolección inadecuada de muestras (volumen insuficiente o calidad inapropiada).
- Recolección de muestras no realizada (altas precoces, altas voluntarias, negación de los padres, recién nacido prematuro y/o en estado crítico, derivación del neonato a otra institución).
- Recolección de muestras con EDTA cuando el sistema utilizado para la medida es la Inmunofluorescencia a tiempo resuelto (DELFLIA®-PerkinElmer).
- Transposición en los datos demográficos entre dos recién nacidos al momento de la recolección de muestras.
- Muestras no recibidas en el laboratorio (extravío en el lugar de origen o durante el transporte).
- Mala conservación de las muestras.
- Recolección en tarjetas de papel de filtro de características diferentes de las provistas por el programa.

b) Causas inherentes a la fase analítica:

- Incorrecta definición del valor de corte.
- Errores de transposición de muestras.
- Errores de transcripción de resultados.
- Imprecisión aumentada del método.
- Resultados anormales no registrados.

c) Causas inherentes a la fase postanalítica:

- Acciones de solicitud de segundas muestras o de derivación de los recién nacidos no llevadas a cabo por parte del laboratorio, o no cumplimentadas por parte de la maternidad de origen.
- Imposibilidad de localización del recién nacido por domicilio inexistente o falso.
- Falta de cooperación por parte de los padres.

Adicionalmente a las causas antes descriptas, también es posible encontrar resultados falsos negativos relacionados con la variabilidad biológica individual, es decir con situaciones en las cuales el recién nacido, a pesar de poseer la patología, no presenta al momento de la recolección de la muestra un valor anormal en el parámetro bioquímico a determinar. Este es el caso por ejemplo de la elevación tardía de TSH.

Falsos positivos

En relación a los resultados falsos positivos, las principales causas que originan los mismos son la utilización de un valor de corte injustificadamente demasiado bajo y conservador, y la recolección de muestras con anterioridad a las 12 - 24 horas de vida⁽³⁾.

Criterios de confirmación

Todos los programas de pesquisa neonatal deben tener definido un algoritmo de trabajo, en el cual deben quedar claramente establecidas las acciones a poner en marcha a partir de la obtención de un resultado anormal en las pruebas de pesquisa⁽¹⁰⁾.

De este modo, se plantean dos alternativas posibles a utilizar: en la primera de ellas, ante un resultado anormal en dichas pruebas, se procede directamente a realizar pruebas confirmatorias realizando mediciones séricas de TSH y T4 o T4L; mientras que en la segunda sólo se procede de esta forma en aquellos neonatos con valores de TSH altamente predictivos de confirmar la patología, procediéndose a solicitar una segunda muestra en papel de filtro para repetir la determinación de TSH en aquellos casos con resultados moderadamente elevados.

Para una apropiada interpretación de los resultados de las pruebas de confirmación es de suma importancia contar con valores de referencia para muestras de suero, establecidos con la metodología utilizada, y ajustados para el período neonatal. A pesar de esto, y hasta tanto no haberlos definido en el propio laboratorio pueden utilizarse los valores de corte recomendados de 10 μ UI/ml para TSH y 10 μ g/dl para T4. Complementariamente se recomienda la medición de TG, de anticuerpos anti-TPO, anti-TG y antireceptor de TSH (TRAb), y de TBG10.

Resulta importante destacar que frente a valores que no permiten concluir un diagnóstico cierto, se debe continuar con el seguimiento periódico hasta la resolución del mismo.

Manejo del recién nacido con HC

Las acciones a implementar para el manejo del recién nacido con HC deben incluir:

- Derivación del mismo a un servicio de endocrinología pediátrica.
- Realización de una historia clínica completa, incluyendo estado tiroideo materno (drogas y medicamentos), historia familiar y examen clínico completo.
- Dosaje de TSH, T4 y/o T4L, y complementariamente de TG.
- Si existen antecedentes maternos de autoinmunidad se debe solicitar el dosaje de anticuerpos anti-TPO, anti-TG y TRAb.
- Se debe brindar información completa a los padres acerca de las causas de la enfermedad, poniendo énfasis en los beneficios del diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y seguimiento riguroso.
- Los estudios complementarios resultan de gran ayuda para orientar al diagnóstico etiológico. Sin embargo, los mismos pueden ser opcionales y no deben retrasar el inicio del tratamiento. **Ecografía tiroidea:** si bien este estudio es menos sensible

que el centellograma para detectar la presencia de tejido tiroideo ectópico, en la práctica diaria se trata de un procedimiento más fácilmente accesible. El ecodoppler color mejora la sensibilidad diagnóstica. **Centellograma con tecnecio 99:** puede ser realizado aún dentro de los primeros días del tratamiento. **Radiografía de rodilla izquierda:** se debe realizar para evaluar la maduración ósea⁽³⁾.

Tratamiento a indicar

Todo niño con HC debe iniciar el tratamiento con hormona tiroidea (l-T4) antes de los 15 días de vida, con una dosis adecuada de 10-15 μ g/Kg/día según la severidad del HC inicial, en una única toma diaria 2,3,10,16.

El objetivo de la terapia es normalizar los niveles de T4 (> 10 μ g/dl) y de T4L (> 2 ng/dl) dentro de las 2 semanas del tratamiento, y de TSH dentro del primer mes. De este modo será posible evitar el daño neurológico severo^(2,3).

Las tabletas pueden ser disueltas en agua, debiéndose evitar la administración conjunta de hierro, soja o fibras.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con HC comprende el examen clínico completo, incluyendo crecimiento y desarrollo, con controles de laboratorio: TSH y T4 o T4L.

Durante la terapia los valores de T4 y T4L deben ubicarse dentro de la mitad superior de los rangos de referencia y los de TSH entre 0.5-2 μ UI/ml³.

El primer control clínico debe realizarse a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, continuando de manera mensual durante el primer semestre, y luego cada dos meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los tres años de vida y cada 6 meses hasta completar el crecimiento.

Los controles de laboratorio deben realizarse cada 2 meses a lo largo del primer año de vida, cada 3 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses hasta completar el crecimiento⁽³⁾.

Los controles deberán realizarse más frecuentemente si no se observara una buena adherencia al tratamiento o si resultara necesario chequear los cambios de dosis (no antes de un plazo de 4-6 semanas).

El tratamiento debe asegurarse en forma continua hasta los 3 años de edad o eventualmente de por vida en caso de confirmarse un HC permanente.

Los niños con diagnóstico de HC tienen riesgo aumentado de presentar otras anomalías congénitas (10% vs. 2-3% de la población normal), siendo las más comunes las malformaciones cardiovasculares por lo que resulta necesario indicar un examen cardiovascular.

Reconfirmación del diagnóstico etiológico

En aquellos niños en quienes el diagnóstico de HC permanente no se hubiera confirmado con los primeros estudios en el período neonatal, el tratamiento puede suspenderse

a los 3 años de edad durante 15-20 días y solicitar: TSH, T4 o T4L, T3, TG, ecografía y centellograma para establecer el diagnóstico definitivo.

En pacientes que presentaron niveles de TSH > 10 μ UI/ml, y fueron aumentando sus requerimientos de reemplazo con hormona tiroidea, la suspensión del mismo podría ser opcional.

Prueba de perclorato: ¿sigue vigente aún?

El test de descarga de perclorato -históricamente utilizado en el diagnóstico de las dishormonogénesis, y particularmente en los trastornos de la organificación y en defectos en la TG-, no tiene una fuerte recomendación en la bibliografía actual. Sin embargo, existen trabajos que avalan su uso pues permite una aproximación diagnóstica y una selección de pacientes para la indicación de estudios por biología molecular.

Conclusiones

La pesquisa neonatal es una reconocida herramienta preventiva utilizada en el mundo desde hace más de 35 años para prevenir el daño mental ocasionado por el HC.

Un resultado patológico en las pruebas de pesquisa requiere de una acción médica inmediata con el objetivo de lograr un diagnóstico y tratamiento precoz, y evitar así la instalación del cuadro clínico característico de la enfermedad.

Sin embargo, debe destacarse que la pesquisa neonatal no es infalible y que existen diferentes situaciones que pueden conducir a resultados falsos negativos, razón por la cual el pediatra, ante la sospecha clínica de HC y resultados normales en la prueba de pesquisa, no debe descartar la patología y debe solicitar los estudios correspondientes.

Finalmente, el compromiso de todos aquellos integrantes del equipo de salud que, ya sea directa o indirectamente, se encuentran afectados a las tareas de pesquisa neonatal en nuestro país, es contribuir a incrementar la cobertura de la misma hasta alcanzar al 100 % de los recién nacidos con total independencia del ámbito o provincia en el cual nacen los mismos, asegurando la máxima eficiencia y confiabilidad de cada uno de los procesos involucrados.

Bibliografía

1. **Mayayo E, Santiesteban P, Vicens-Calvet E.** Patología tiroidea fetal y neonatal. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente J., Carrasco A. EDIMSA. 647-700, 1999
2. **Grüters A, Krude H.** Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res* 68 (suppl. 5):107-111, 2007
3. American Academy of Pediatrics, Susan Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 117:2290-2303, 2006
4. **Santucci Z, Ansaldi M, y col.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 100:456-467, 2002
5. **Gonzalez V, Santucci Z, y col.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. *Arch Argent Pediatr* 105:390-397, 2007
6. **Borrajo GJ.** Newborn Screening in Latin America at the beginning of the 21st Century. *J Inherit Metab Dis* 30, 466-81, 2007
7. **Bakker B, Bikker H, y col.** Two Decades of Screening for Congenital Hypothyroidism in the Netherlands: TPO Gene Mutations in Tot-al Iodide Organification Defects (an Update). *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3708-3712, 2000
8. **Rodrigues C, Jorge P, y col.** Mutation Screening of the Thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 152: 193-198, 2005
9. **Fisher D, Gruter A.** Disorders of the thyroid in the newborn and infant. *Pediatric Endocrinology*, Sperling M, Saunders Elsevier, 204-216, 2008
10. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Hypothyroidism. *Horm Res* 42: 49-52, 1999
11. Comité de Endocrinología. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. *Arch Argent Pediatr* 98:244-246, 2000
12. **Gruñeiro-Papendiek L, Chiesa A, y col.** Efficacy of Congenital Hypothyroidism Neonatal Screening in Preterms less than 32 Weeks of Gestational Age: More Evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18, 373-377, 2005
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Issues in newborn screening. *Pediatr* 89, 345-349, 1992
14. **Rossato N.** Pesquisa Neonatal obligatoria. Reflexiones. *Arch Argent Pediatr* 107:193-194, 2009
15. **Holtzman C, Slazyk W, y col.** Descriptive Epidemiology of Missed Cases of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism. *Pediatr* 78: 553-558, 1986
16. **Grüters A, Jenner A, Krude H.** Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 16: 369-382, 2002

TERCER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 28 al 30 de agosto de 2009

PATOLOGÍA SUPRARRENAL

Coordinadores Generales: *Oscar A. Levalle – Eduardo Pusiol*

Coordinadores: *Oscar Bruno y Reynaldo Gómez*

Panel de Expertos:

Liliana Alba (Buenos Aires)

Gabriel Isaac (Mar del Plata)

Susana Belli (Buenos Aires)

Ariel Juri (Mendoza)

Raúl Chervin (Buenos Aires)

Susana Leiderman (Buenos Aires)

Lía Colombi (Mendoza)

Esther Pardes (Buenos Aires)

Graciela A. de Cross (Buenos Aires)

Titania Pasqualini (Buenos Aires)

Javier Herrera (Mendoza)

Carlos Sanz (Mendoza)

Jorge Herrera (San Juan)

María E. Surraco (Córdoba)

Mesa 1 Incidentaloma Suprarrenal

Raúl Chervin, Jorge Herrera, Ariel Juri, Esther Pardes, María E. Surraco (en representación del panel de expertos)

1.- Definición

Se define como incidentaloma adrenal (IA) a una masa suprarrenal descubierta de manera casual, durante una evaluación por imágenes realizada por una indicación no vinculada con la evaluación de patología de dicha glándula.

De acuerdo con la definición adoptada se excluyen de la condición de IA a todos aquellos pacientes que presenten:

- Manifestaciones clínicas ostensibles y específicas de disfunción suprarrenal
- Pacientes asintomáticos con predisposición genética para tumores suprarrenales
- Pacientes con cáncer extraadrenal en proceso de estadificación

Las masas adrenales incidentales son halladas en 2 a 4% de las TC de abdomen y su frecuencia se incrementa

correlativamente con la edad, calculándose 0.2% en la 3ra década y hasta 7% en los mayores de 70 años. Representa un subproducto de la tecnología moderna, ya que la utilización rutinaria de técnicas radiológicas sofisticadas ha puesto de manifiesto un problema que no es nuevo, pero que cada vez es más reconocido en la práctica médica.

El desafío consiste en reconocer y tratar el pequeño porcentaje de IA que implique riesgo significativo, ya sea por su actividad hormonal como por su histología maligna.

La etiología de los IA incluye los tumores benignos y malignos de todas las zonas de la corteza y de la médula suprarrenal, las metástasis a las glándulas suprarrenales, así como enfermedades infiltrativas. Ocasionalmente la investigación de estas lesiones puede llevar a un diagnóstico de “pseudoadrenal” correspondientes a tumores o masas

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

artificiales derivados de estructuras adyacentes (riñones, páncreas, bazo, ganglios linfáticos o estructuras vasculares) (Tabla 1).

Tabla 1

ETIOLOGÍA DE LAS MASAS ADRENALES		
LOCALIZACIÓN	BENIGNOS	MALIGNOS
Corteza adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma • Hiperplasia nodular 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma
Médula Adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma • Ganglioneuroma 	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma maligno • Ganglioneuroblastoma
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibroma • Schwannoma • Hemangioma • Leiomioma • Teratoma • Xantoma • Quistes • Equinococosis • Criptococosis • Paragonimiasis • Hematoma • Mielolipoma • Lipoma • Granuloma 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibroma maligno • Schwannoma maligno • Angiosarcoma • Leiomiosarcoma • Teratocarcinoma • Histicitoma fibroso • Metástasis (más comunes) - Pulmón - Mama - Melanoma - Gástrico - Renal - Pancreático - Colon - Linfoma - Infiltración Leucémica
<p>MASAS SEUDOADRENALES se originan en: Riñones, páncreas, bazo, estómago, hígado, ganglios linfáticos o vasos sanguíneos</p>		

2.- Criterios de Sospecha de Cáncer Adrenal: Tamaño. Imagen.

La gran mayoría de los IA son benignos, siendo el carcinoma córticoadrenal primitivo (CCA) una entidad poco frecuente. Sobre 2005 pacientes con un IA, el CCA fue encontrado en el 4,7%. El diagnóstico diferencial entre un tumor adrenal benigno o maligno constituye sin duda un desafío, y las características de las imágenes serán de mucha utilidad por su valor orientativo sobre la naturaleza de la lesión, permitiendo diagramar la conducta a seguir en la mayoría de los casos.

I) Tamaño

El diámetro máximo de una masa adrenal puede sugerir un CCA. En un estudio multicéntrico de Italia, sobre 1004 pacientes con IA, el 93% de los CCA tuvieron un tamaño al

inicio mayor de 4 cm. Sin embargo, la especificidad de esta línea de corte fue limitada ya que la mayoría de las masas mayores de 4 cm fueron benignas. Los mismos autores analizaron el poder diagnóstico de las diferentes líneas de corte del diámetro para la diferenciación de un CAA de una lesión benigna (ver tabla 2) El CCA fue observado en el 2% de los tumores iguales o menores a 4 cm, en el 6% de los que tienen entre 4,1 y 6 cm y en el 25% de los que son mayores de 6 cm. En relación con el tamaño debemos destacar que: 1) si un tumor no crece es muy probablemente benigno, aunque entre el 5 y 25% de estos tumores pueden crecer hasta 1 cm, y 2) el pronóstico de un CCA es mejor cuanto más pequeño es el tamaño al momento de su extirpación.

Tabla 2: Análisis del poder diagnóstico de diferentes valores de corte del tamaño de la masa para la diferenciación de un cáncer adrenocortical primario de una lesión benigna				
Tamaño de la masa (cm)	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo (VPP)	Valor Predictivo Negativo (VPN)
4	93	42	16	98
5	81	63	21	96
6	74	73	25	96

No obstante, el tamaño no puede ser tomado en cuenta aisladamente y otras características de la lesión, además del diámetro, deben ser escrupulosamente consideradas.

II) Análisis de otras características por imágenes además del diámetro

El poder y la viabilidad de un estudio por imágenes diseñado para diferenciar estas lesiones dependerán en última instancia de su sensibilidad y especificidad. Primero, debe ser lo suficientemente sensible para detectar lesiones focales de las suprarrenales cuando estén presentes. Sin embargo, mientras que una alta sensibilidad es útil, una alta especificidad de los estudios por imágenes de suprarrenales es crucial, y es preciso que dichos estudios estén diseñados de modo de brindar una especificidad lo más próxima al 100%, de modo de evitar un falso diagnóstico de benignidad. Afortunadamente, disponemos de procedimientos que reúnen los requisitos anteriores sacando provecho de 3 aspectos fisiopatológicos: 1) contenido intracitoplasmático de lípido, 2) diferencias de perfusión entre masas benignas y malignas y 3) diferente actividad metabólica (esta última aplicada al PET).

La medición del contenido intracitoplasmático de lípido por TC y/o RM ha permitido reconocer las lesiones benignas (adenomas) con mucha mayor especificidad que solamente el análisis morfológico, ya que éstas en hasta un 70% tienen un alto contenido de lípido que típicamente está ausente en las lesiones malignas. Por otro lado, los estudios de perfusión son complementarios ya que permiten caracterizar con precisión las lesiones que quedan indefinidas por otros métodos.

a.- Tomografía Computada (TC)

En las recomendaciones del panel de consenso del National Institutes of Health, en el año 2003, se sugiere que una masa de forma oval o redondeada de bordes netos, homogénea y sin calcificaciones es compatible con benignidad aunque ninguno de estos aspectos individualmente puede descartar malignidad en forma confiable.

En un estudio retrospectivo en pacientes adrenalectomizados utilizando la histopatología como "gold standard" diagnóstico, la TC sin contraste, tomando el valor de corte de 10 Unidades Hounsfield (UH), mostró una sensibilidad de 40,5% y una especificidad de 100% para diferenciar ade-

nomas de lesiones no adenomatosas. Esto implica que las lesiones que tienen menos de 10 UH son casi seguramente benignas. Los mielolipomas son fácilmente distinguibles ya que la densidad es generalmente menor de - 40 UH, típicamente entre - 30 y - 120 UH.

La TC también puede ser útil para reconocer el 30% de adenomas pobres en lípido (> de 10 UH) mediante el cálculo del porcentaje de lavado del contraste con la aplicación de fórmulas apropiadas para tal fin. El procedimiento, a cargo de un radiólogo familiarizado con el mismo, consiste en la realización de una TC con cortes cada 3 mm midiendo la atenuación (en UH) sin contraste y a los 60 segundos y 15 minutos postcontraste. Un lavado de contraste mayor al 50% sugiere fuertemente que la lesión es un adenoma ya que, con esta metodología la sensibilidad y especificidad son cercanas al 100%.

b.- Resonancia Magnética

La imagen producida por la RM refleja la densidad de protones y la composición química del medio objeto de la evaluación. Debido a su mayor contenido de agua y a una mayor irrigación, las masas malignas presentan una alta intensidad de señal en T2 (se ven brillantes) y refuerzan más con el contraste. Sin embargo, existe superposición significativa, y una imagen hiperintensa en T2, pueden corresponder tanto a una lesión maligna como a un feocromocitoma, quiste o hematoma. En T1 las lesiones malignas suelen ser hipointensas comparadas con el hígado y las benignas isointensas con el parénquima hepático; no obstante existe también marcada superposición. Vale decir que la intensidad de señal por RM mediante técnica estándar no tiene más que un valor orientativo sobre la naturaleza de la masa en estudio y no ofrece ventajas sustanciales sobre la TC.

Basados en el principio de una diferente tasa de resonancia de los protones en la grasa y en el agua, se ha desarrollado una técnica que permite reconocer tejidos ricos en lípido. Esta técnica, llamada "desplazamiento químico", mide la intensidad de la señal en dos secuencias en T1: "en fase" y "fuera de fase" y los cambios observados en dicha intensidad de señal son empleados para el diagnóstico diferencial de las patologías adrenales benignas y malignas.

Es así, que las lesiones ricas en lípido (benignas), pierden intensidad de señal (se oscurecen), cuando son puestas "fuera de fase", mientras que aquellas lesiones con escaso contenido lipídico (probablemente malignas), no muestran cambios significativos.

Otra aplicación importante de la RM reside en que, al permitir cortes multiplanares, puede ser más útil que la TC para valorar la extensión de la lesión y la posible invasión de estructuras vecinas. Dado que en la secuencia de T1 es posible reconocer muy claramente la imagen de los vasos, es útil para diferenciar pseudotumores producidos por aneurismas. Por último, la RM puede ser útil en el diagnóstico de un feocromocitoma dado que, característicamente, suelen producir una imagen muy brillante en T2.

c.- Otros Métodos:

- Ecografía: Es operador dependiente y la presencia de obesidad y gas son obstáculos para una adecuada visualización de las adrenales. No suele detectar tumores menores de 2 cm y su definición de imagen es muy inferior a la de TC y RM, razones por las que habitualmente no se recurre a la ecografía para la evaluación de los IA. Podría tener utilidad para diferenciar un quiste de un adenoma con bajo índice de atenuación por TAC y aunque es capaz de detectar cambios en el tamaño de tumores suprarrenales, no se la emplea habitualmente para estos fines.

- Tomografía por emisión de positrones (PET): Las células constitutivas de la mayor parte de los tumores malignos tiene un elevado consumo de glucosa, cosa que se puede poner de manifiesto utilizando PET con ¹⁸F-2-fluoro-D-desoxiglucosa (FDG). Varios estudios coinciden en que un nivel de captación de FDG por la lesión superior a la del parénquima hepático es compatible con el diagnóstico de malignidad; Los procesos inflamatorios y algunos adenomas pueden ser causa de falsos positivos, por lo que es conveniente cuantificar la captación ("standard uptake value"; SUV) expresándola ya sea como captación máxima por el tumor o en relación con la captación hepática. Recientemente, en 77 pacientes no oncológicos operados por presentar masas adrenales indeterminadas, el FDG-PET fue capaz de detectar carcinomas adrenales con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88%. Estos datos son de indudable interés y posiblemente anticipatorios de la aplicación futura de FDG-PET para la evaluación de pacientes seleccionados con IA de naturaleza indeterminada por otros procedimientos. Por el momento, por razones de costo, disponibilidad y, en especial, por la relativa carencia de datos, no recomendamos la inclusión del PET en el estudio habitual del IA.

3.- ¿Es una metástasis? ¿Búsqueda de primario? ¿Cómo? ¿Con que extensión?

Las glándulas suprarrenales son un sitio usual de metástasis de casi todas las neoplasias conocidas. Los cánceres

que con más frecuencia dan metástasis a las adrenales son los de pulmón, riñón, mama, colon, melanoma y linfoma. Cuando nos hallamos frente a un IA (por definición en un paciente no oncológico) la posibilidad de una metástasis es remota, no justificándose habitualmente la realización de estudios dirigidos a evaluar un cáncer primitivo oculto. En estos casos trataremos de excluir en primer lugar la posibilidad de un CCA. En cambio, cuando un nódulo adrenal es descubierto en un paciente en proceso de estadificación de un cáncer extraadrenal primitivo, o con historia de cáncer, en el 50% de los casos será una metástasis imponiéndose su diferenciación de un adenoma para definir la conducta oncológica, siempre que no exista ya evidencia de enfermedad metastásica múltiple.

Las metástasis se caracterizan por ser bilaterales en el 65% de los casos y por tener un amplio rango de tamaño que oscila entre 1.4 y 12 cm; si bien suelen incrementar su diámetro con el tiempo, puede ocurrir que se reduzcan. Aunque suelen mostrar la irregularidad de la forma y la inhomogeneidad propia de los procesos malignos pueden ocasionalmente confundirse con adenomas e incluso pueden ser microscópicas sin deformar la imagen adrenal. Las imágenes de las lesiones benignas y malignas por RM en T2 muestran una superposición de 20% al 30%. Por consiguiente, utilizadas aplicando técnica estándar, tanto la TC como la RM carecen de especificidad suficiente para tomar decisiones y no permiten prescindir de la biopsia. En cambio, el empleo de técnicas sensibles para lípido (TC con medición de atenuación en UH o RM con desplazamiento químico) o la valoración del lavado de contraste por TC (ver tomografía computada), permiten identificar confiablemente a los adenomas o sugerir la posibilidad de una metástasis. El empleo de FDG-PET puede ser de utilidad cuando los resultados de los procedimientos anteriores no son concluyentes en un paciente con cáncer. Se ha comunicado una sensibilidad de 93 a 100% y una especificidad de 93 a 96% para diferenciar adenomas de metástasis. Una captación de FDG negativa tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) (> 95%) para el diagnóstico de metástasis. En resumen, desde el punto de vista de las imágenes, podemos decir que:

Las características de los "adenomas corticales" son:

- Generalmente menores de 4 cm.
- Tamaño estable en el tiempo
- Redondeados, de densidad homogénea, de bordes netos y ausencia de calcificaciones.
- Densidad tomográfica < 10 UH
- Lavado > 50% luego de 15 minutos de la inyección de contraste
- En RM con desplazamiento químico pérdida de intensidad "fuera de fase"

Los características típicas de los "carcinomas adrenales"

son:

- Mayores de 4 cm y unilaterales
- Crecimiento en el tiempo
- Forma irregular, no homogéneos con áreas de necrosis y calcificación
- Densidad > 20 UH en la TC no contrastada
- Lavado < 50% a los 15 minutos
- RM: hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 sin caída de señal fuera de fase por desplazamiento químico
- Evidencia de invasión local y/o metástasis

En la siguiente tabla se resume las características morfológicas y por imágenes de los IA según su etiología:

4.- ¿Qué lugar ocupa la biopsia?

En los pacientes con cáncer extraadrenal conocido, determinar si una lesión adrenal detectada por TC se trata o no de una metástasis puede ser crucial para definir la conducta oncológica. Mediante las nuevas técnicas por TC o RM, de alta especificidad, podemos definir la naturaleza benigna los nódulos adrenales en casi todos los casos, por lo que la

biopsia guiada por TC o ecografía queda reservada para las situaciones en las que queden dudas.

La citología obtenida por aspiración con aguja fina, se considera que no distingue masas adrenales benignas de un carcinoma adrenal, pero lo que sí puede hacer es diferenciar un tumor de origen adrenal de una metástasis. No obstante su utilidad sigue siendo controvertida y existen estudios que muestran una muy buena sensibilidad y especificidad. Recientemente, Mazzaglia y col. analizaron 163 biopsias realizadas en pacientes con y sin un cáncer extraadrenal previamente diagnosticado referidos para estudio de una masa adrenal. La sensibilidad para diagnóstico de CCA fue solamente de 50%, indicando un valor predictivo negativo de malignidad inaceptablemente bajo. En contraste, en 70% de los pacientes con cáncer extraadrenal diagnosticado o sospechado, la citología permitió detectar una metástasis. Los autores concluyen que la biopsia es de utilidad sólo en aquellos pacientes con un nódulo adrenal en los que se sospecha metástasis y que no es confiable para excluir malignidad en pacientes con IA.

Tabla 3: Características morfológicas y por imágenes de los IA

Incidentaloma Suprarrenal	Frecuencia (%)	Tamaño (cm)	Forma Perfil	Textura	Crecimiento	TC Atenuación sin cte. (UH)	TC Lavado 15' (%)	RM IS-T2 FF
Adenomas	Común (50-80)	1 - 4	Redonda suave	Homog.	Estable o muy lento	< 10 (70%)	>50	FF
Metástasis	Baja (Alta en oncol.)	Variable	Variable	Homog. o heterog	Variable	> 10	<50	IS-T2 No FF
Mielolipoma	5 - 10	1 - 5	Redonda suave	Variable grasa macrosc	Estable o lento	< 0	Sin datos	IS interm Δ FF
Carcinoma	Raro < 5	> 4	Variable	Variable	Variable Usualmente rápido	> 10	< 50	IS interm
Feocromocitoma	5	Variable	Variable	Variable	Lento	> 10	< 50	IS-T2
Hematoma	1	Variable	Suave	Variable	Rápido	>10 a 50	Sin datos	IS-T2
Quiste	1	Variable	Redonda suave	Homog.	Estable	< 10	Sin realce	IS-T2

Abreviaturas: UH: unidades Hounsfield; IS-T2: Intensidad de señal en T2; FF: Desplazamiento químico en secuencia fuera de fase. Se destacan en negrita aquellas lesiones que característicamente pueden dar una intensidad de señal hiperintensa (imagen brillante) por RM en T2.

Las complicaciones ocurren con una frecuencia es de 2,8 al 4% e incluyen: hematoma adrenal, hematuria, neumotórax, absceso adrenal y pancreatitis.

Es importante descartar por laboratorio, la presencia de un feocromocitoma antes de realizar la punción biopsia para evitar la probabilidad del desarrollo de una crisis hipertensiva.

- Por lo tanto consideramos que la citología por punción con aguja fina está indicada solamente en:
- Pacientes portadores de cáncer extraadrenal, con imágenes sospechosas de malignidad en el contexto de una estadificación para determinar cambios en la conducta terapéutica.
- Pacientes con sospecha de cáncer primario desconocido e imagen adrenal sospechosa.
- Pacientes con IA bilateral, no funcionante, con fenotipo de imagen no adenoma.

5.- Evaluación funcional

- a.- ¿Es diferente en los hipertensos?
- b.- Cushing Subclínico: Criterios

El 10-15% de los IA son funcionantes. De estos, entre 6 y 9% hipersecretan cortisol, 3 a 5% catecolaminas y 1% aldosterona. En muy raras ocasiones puede haber también hipersecreción de esteroides sexuales. En la evaluación inicial de un IA, se deben tener en cuenta los datos de la anamnesis y del examen físico que puedan sugerir hipersecreción hormonal: síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario (HAP) o hipersecreción de andrógenos o estrógenos. No obstante, la ausencia de estigmas clínicos reduce pero no descarta la posibilidad de un tumor funcionante. En efecto, fue observado en distintas series que en el 50% de los casos los pacientes con un feocromocitoma de hallazgo incidental eran normotensos, que un 40 a 70% de pacientes con HAP eran normokalémicos y que en la gran mayoría de los pacientes con hipersecreción de cortisol faltaban los signos típicos de hipercortisolismo, condición que se conoce como síndrome de Cushing subclínico (SCS). Por lo tanto, debido a su alta frecuencia, se recomienda que en todos los pacientes con IA sea realizada la evaluación funcional con el objeto de descartar SCS y feocromocitoma, y de investigar un HAP en los pacientes hipertensos. Los IA secretores de esteroides sexuales son raros y frecuentemente se presentan con las manifestaciones clínicas típicas (virilización en la mujer y feminización en el varón), por lo que su estudio estaría indicado sólo en presencia de sintomatología sugestiva.

La hiperplasia adrenal congénita no-clásica es otra causa infrecuente de IA, por lo que su estudio queda reservado sólo para pacientes con cuadro clínico sospechoso (ej: hiperandrogenismo) y especialmente cuando las masas son bilaterales. Un patrón mixto de secreción hormonal (por ej.: cortisol y andrógenos) es sugestiva de CCA.

Síndrome de Cushing subclínico:

Se define por la ausencia de signos clínicos de exceso de cortisol y al menos dos tests anormales durante la evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. No obstante faltar las manifestaciones clínicas típicas es posible observar otras consecuencias del exceso de la producción de cortisol como ser una mayor prevalencia de la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, HTA, obesidad, dislipidemia y osteoporosis, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular y de fracturas patológicas, aunque esto último no ha podido ser demostrado en todos los estudios. Para la evaluación del SCS no existe un único test que pueda identificar a todos los pacientes con anomalías en la secreción de cortisol ("gold standard"), cosa que obedece fundamentalmente a la falta de sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas de diagnóstico utilizadas. En un trabajo multicéntrico de Italia, donde se obtuvieron datos de 1004 pacientes con IA, se halló una prevalencia de SCS del 9.2%, ostentando el siguiente perfil hormonal:

- ACTH baja	79%
- Cortisol libre urinario (CLU) de 24 h elevado	75%
- Test de supresión con Dxm 1mg >5 mcg/dl	73%
- Falta de respuesta de ACTH a CRH	55%
- Alteración del ritmo circadiano	43%

En la conferencia de consenso del NIH realizada en 2002 el comité de expertos propuso para la detección de SCS en pacientes con IA el test de supresión con 1 mg de dexametasona (Dxm) a las 23 h con medición de cortisol en suero o plasma a las 8:00 h del día siguiente (test de Nugent). Empleando esta prueba establecieron que valores > 5 mcg/dl (E 90% - S 73%) definían a la hipersecreción autónoma de cortisol como *clínicamente significativa*, postura a la cual adhieren varios autores incluyendo a la Endocrine Society. Alternativamente, otros proponen valores de corte más bajos: > 3 mcg/dl y > 1.8 mcg/dl. Al bajarse el valor de corte, aunque se aumenta la sensibilidad se reduce la especificidad, vale decir que se incrementa la tasa de falsos positivos. Para evitar estos resultados falsos positivos, algunos autores proponen usar para el test de supresión una dosis de Dxm mayor, de 2 a 3 mg.

Toda vez que se obtenga un resultado de la prueba de supresión sugestivo de hipercortisolismo, corresponderá confirmar el diagnóstico con otro estudio, aunque no ha sido claramente estipulado cuál sería la prueba más apropiada. Algunos de los tests propuestos son la medición de ACTH sérica, CLU de 24 hs, CLU de 24 h postsupresión durante 48 horas con Dxm 2 mg c/6 horas (Liddle clásico) - éste último se considera anormal si el CLU supera el límite inferior del rango normal de referencia -, evaluación del ritmo circadiano y/o test de supresión con 8 mg Dxm a las 23 h. El diagnóstico queda confirmado si 2 o más

pruebas complementarias arrojan resultado positivo para hipercortisolismo.

Consideramos razonable que en aquellos pacientes con valores de cortisol postsupresión con Dxm entre 1.8 y 5.0 mcg/dl que tengan asociados trastornos potencialmente atribuibles a la secreción autónoma de glucocorticoides (HTA, intolerancia a la glucosa o DM, obesidad u osteoporosis), sea repetido el test de supresión con Dxm, ya sea con 1 mg o con dosis mayores (3 mg a las 23 h o 0.5 mg cada 6 h por 48 h); de este modo un valor no suprimido de cortisol indicaría de manera más confiable que se trata de un tumor hiperfuncionante.

En caso de que la secreción de cortisol sea normal diferentes autores sugieren, basándose en dos estudios que mostraban la posible progresión de IA inicialmente no funcionante a funcionante, repetir la evaluación hormonal una vez por año, durante 4 años. De todos modos, la propuesta sobre el seguimiento óptimo de los IA no es una cuestión cerrada y algunos autores advierten sobre los costos y riesgos de los estudios propuestos para el seguimiento de pacientes con un IA considerado inicialmente benigno y no funcionante.

Feocromocitoma

Un feocromocitoma puede ser encontrado en el 3-5% de los IA; dado que aproximadamente 50% de los mismos son clínicamente silentes, dada la trascendencia de su detección, debe investigarse de manera sistemática la posible presencia de un feocromocitoma en todos los pacientes con un IA, sean o no hipertensos.

Se recomienda la medición de catecolaminas y de ácido vainillín mandélico (AVM) en orina de 24 h y, si fuera factible, el dosaje de metanefrinas en orina de 24 h (S 95% - E 95%). Debido a la mayor posibilidad de resultados falsos positivos no se considera recomendable como estudio inicial la medición de metanefrinas libres en plasma (S 98% - E 89%) la que se reserva para pacientes con alta sospecha de feocromocitoma en quienes los otros tests han sido normales. La centelleografía con metayodo-bencilguanidina (MIBG), de alta especificidad para un feocromocitoma, está recomendado sólo cuando los valores de catecolaminas o metanefrinas sean extremadamente elevados, sugestivos de un feocromocitoma maligno y/o múltiple, o antes de la resección quirúrgica de una masa que no pudo ser correctamente caracterizada por la TC y/o con niveles de catecolaminas o metanefrinas "borderline" o variables en estudios repetidos.

Hiperaldosteronismo primario

El HAP ha sido encontrado en 0.0-1.8% de los IA según las distintas series, y hasta en un 4% de los pacientes con IA e HTA. En el estudio comunitario italiano su prevalencia fue de 1.6%, con el 100% de pacientes con algún grado de HTA y niveles de potasio sérico > 3,5 meq/l, por lo que resulta

razonable su evaluación en todos los pacientes hipertensos independientemente de la kalemia. El estudio consiste en el dosaje simultáneo de aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP) a las 10 h con 2 h de ambulación. Una relación aldosterona/ARP elevada (RAA) con una aldosterona mayor de 15 ng/dl es altamente sugestiva de HAP, debiendo ser confirmado el diagnóstico mediante un test de supresión (infusión salina o test de fludrocortisona). En el estudio multicéntrico reciente llevado a cabo por el Departamento de Suprarrenal de SAEM establecimos un valor de corte de la RAA ≥ 36 .

Tumor productor de andrógenos y estrógenos

Son tumores muy raros, que habitualmente se manifiestan clínicamente por el desarrollo de virilización en la mujer (hirsutismo severo, calvicie con patrón masculino, clitoromegalia, atrofia mamaria, cambios en la voz y amenorrea) o feminización en el varón (ginecomastia, disfunción eréctil, hipotrofia testicular). No obstante podrían pasar inicialmente desapercibidos en los casos de tumores productores de testosterona en el varón. Su investigación debe quedar entonces restringida sólo a casos con sospecha clínica.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

La HAC no clásica es otra causa poco frecuente de IA, uni o bilateral, por lo que su estudio está recomendado en casos de sospecha clínica o de masas adrenales bilaterales y consiste en la demostración de niveles elevados de 17-OH progesterona basales o tras el estímulo con 250 µg de ACTH. (*Ver consenso sobre hiperplasia adrenal congénita*)

Incidentaloma adrenal bilateral

Las lesiones bilaterales han sido observadas en alrededor del 10% de los IA. Éstas pueden corresponder a enfermedad metastásica, HAC, adenomas, linfomas, infecciones (tuberculosa o fúngica), hemorragia, síndrome de Cushing ACTH dependiente, feocromocitoma, enfermedades infiltrativas, amiloidosis e hiperplasia macronodular bilateral ACTH-independiente. En la evaluación funcional debemos considerar las mismas premisas que para lesiones unilaterales, agregando la evaluación para HAC. Se debe tener en cuenta la posibilidad de insuficiencia adrenal por destrucción glandular bilateral, por lo que sería prudente su evaluación. Dada la multiplicidad de las posibles etiologías de las masas adrenales bilaterales sin un franco predominio de los adenomas está justificada la indicación de punción-biopsia para esclarecer la naturaleza de lesiones sin un fenotipo radiológico de adenoma.

6.- Conducta terapéutica: depende de:

- a.- Tamaño 4, 5 ó 6 cm. VPP y VPN
- b.- Funcionalidad
- c.- Características de la imagen
- d.- Todas ellas

La conducta terapéutica dependerá de la respuesta que se haya obtenido para los interrogantes siguientes: 1.- ¿es-

tamos frente a un tumor funcionante o no funcionante? 2.- ¿Nos orientamos a pensar que se trata de una lesión benigna o maligna?

En relación con la primera cuestión, la funcionalidad se considera que constituye por sí misma una indicación de cirugía en el caso de un IA unilateral independientemente de su tamaño, y de otras características de la imagen adrenal; este criterio se aplica, sobre todo, en aquellos pacientes con signos clínicos, muchas veces sutiles, de exceso de glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos o catecolaminas; sin embargo, en ausencia de manifestaciones clínicas y con la sola evidencia de hiperfunción bioquímica, la decisión no es tan lineal. Una situación particular plantean los feocromocitomas, tumores para los cuales debe siempre indicarse la cirugía incluso para aquellos clínicamente silentes, por el riesgo de crisis hipertensivas y complicaciones potencialmente letales.

En los pacientes con HAP atribuible a un adenoma unilateral, también se recomienda la extirpación quirúrgica, dado que, incluso en la minoría de casos en los que la hipertensión arterial pudiera no resolverse, existiría el beneficio de la reducción del impacto cardiovascular propio de los elevados niveles circulantes de aldosterona. En aquellos casos en los que la cirugía estuviera contraindicada o no fuera aceptada por el paciente, se puede recurrir al tratamiento médico con antagonistas de aldosterona (espironolactona, eplerenona), eventualmente con reposición de potasio.

En lo referente al SCS, se describe un espectro continuo del exceso de cortisol desde la normalidad hasta la autonomía completa, desconociéndose cuál es el grado de autonomía secretoria de cortisol de un adenoma suprarrenal a partir del cual cabe esperar morbilidad clínica. El SCS ha sido asociado con un incrementado riesgo cardiovascular y de fracturas osteoporóticas; sin embargo hasta el momento, no existe la certeza de una mayor morbimortalidad de pacientes con SCS como para establecer en todos los casos la superioridad de la conducta quirúrgica sobre la no quirúrgica. Además, si bien puede observarse mejoría de los parámetros clínicos en el período inmediato postadrenalectomía, no está establecido que dicha mejoría se mantenga a largo plazo. Una estrategia razonable sería considerar la cirugía en pacientes < 40 años con trastornos tales como un empeoramiento o aparición reciente de hipertensión arterial, diabetes, obesidad u osteoporosis que pudieran atribuirse a la presencia del SCS. Todos los pacientes que no fueran candidatos a la cirugía, deberían ser seguidos en forma estrecha y permanente.

Con respecto al segundo interrogante, el tamaño de la lesión ha sido tradicionalmente considerado como el mayor predictor de malignidad, según ya fue considerado. Se ha descripto que los incidentalomas < 4cm son adeno-

mas en un 60% y carcinomas sólo un 2% mientras que las lesiones > 6 cm corresponden a carcinomas en un 25% y a adenomas en un 15%. Por lo tanto, las lesiones > 6 cm, con un 25% de probabilidad de ser un CCA, son extirpadas, en tanto que las < 4 cm con fenotipo de adenoma, son observadas. En pacientes con lesiones entre 4 y 6 cm, la decisión quirúrgica dependerá de la existencia o no de características de la imagen que orienten hacia posible malignidad ya descriptas (ver riesgo de carcinoma).

En el estudio multicéntrico llevado a cabo por el Departamento de Suprarrenal de SAEM sobre 77 pacientes con incidentaloma suprarrenal, establecimos un valor de corte de 5 cm que correspondió al de menor tamaño de los 4 carcinomas adrenocorticales, siendo el mayor de 20 cm. Debemos mencionar, además, que hallamos 9 feocromocitomas, de los cuales 4 eran silentes (catecolaminas y AVM urinarios normales); en estos últimos se indicó la cirugía a causa de una imagen por TAC sugestiva de malignidad. El CCA, representó el 5% de nuestra población de incidentalomas, siendo todos de mayor tamaño y 3/4 hiperfuncionantes (dos con patrón mixto de hipersecreción de cortisol y andrógenos y uno solamente con hipersecretorismo). Anteriormente, Herrera y col. habían establecido un límite de corte de 4 cm, con lo cual, para ellos, la relación benigno/maligno había sido de 8:1, lo que implica que la cirugía había sido innecesaria en una alta proporción de pacientes. Analizando el comportamiento estadístico en términos de S, E, VPP y VPN, de diferentes líneas de corte del diámetro correspondientes a una extensa serie de IA, (ver tabla 2) advertimos que el valor de 5 cm es el que con mayor exactitud permitió evaluar el potencial maligno al tiempo que evitar intervenciones innecesarias. Por lo tanto, resolvimos adoptar la línea de corte de 5 cm, recomendando que todos aquellos tumores de entre 3 y 5 cm con fenotipo benigno sean observados estrechamente. Como ya fuera señalado, recomendamos el criterio de tamaño no debe constituir el único elemento para decidir la conducta, habiendo de considerarse otras características de la lesión, particularmente para aquellos IA con 3 a 5 cm de diámetro (ver sección de imágenes). La decisión debe tomarse en cada caso en particular.

Teniendo en cuenta que el pronóstico de los CCA está estrechamente ligado al tamaño de la lesión al momento de su resección, a los fines del diagnóstico precoz y de no dejar evolucionar un posible CCA, debe considerarse la posibilidad quirúrgica incluso en los casos de lesiones pequeñas pero con características de malignidad (bordes irregulares, contenido heterogéneo, necrosis, etc.). En todos estos pacientes siempre debe excluirse un primero un feocromocitoma, el que puede compartir el fenotipo radiológico con los CCA.

En caso de indicarse la conducta quirúrgica, se plantea

además cuál es la vía más apropiada. No hay estudios randomizados que demuestren la superioridad de los distintos abordajes. En general se recomienda la vía laparoscópica para los tumores menores de 10 cm, cuya imagen no sugiera un carcinoma. La preferencia por este abordaje se basa en su menor tiempo de hospitalización, menor sangrado y menor tasa de complicaciones que la cirugía por laparotomía, siempre que sea realizada por cirujanos entrenados; de lo contrario, se puede utilizar la lumbotomía. En caso de tumores mayores de 10 cm y/o con sospecha de CA está recomendada la cirugía abierta por vía anterior.

7.- Método de seguimiento:

a.- ¿Imágenes? ¿Cada cuánto? ¿Hasta cuándo?

b.- Funcionalidad

En el manejo de los pacientes con incidentaloma que no han sido sometidos a cirugía, es fundamental establecer los intervalos de control por imágenes y de estudios funcionales de modo de detectar cambios en las características del tumor o en el desarrollo de sobreproducción hormonal. La óptima frecuencia y duración del seguimiento son inciertos y los datos prospectivos, insuficientes. Las imágenes deben repetirse a los 6, 12 y 24 meses. Es aconsejable que ante un tumor con fenotipo radiológico sospechoso, el primer control radiológico sea realizado a los tres meses del estudio inicial.

Toda vez que se produzca crecimiento del tumor de más de un centímetro debería indicarse la cirugía. En series de incidentalomas adrenales seguido por un período de 4 años, 5 a 20% incrementaron su tamaño y 1,3 a 5,2% lo disminuyeron. Entre 20 pacientes de estas series, operados a causa del aumento de tamaño tumoral, en uno fue diagnosticado un CCA. Un estudio longitudinal de más de 10 años reportó que el riesgo de desarrollar un CCA es extremadamente bajo.

El desarrollo de hipersecreción autónoma hormonal, puede ocurrir en hasta un 20% de pacientes durante el seguimiento, aunque es improbable en los casos de lesiones menores a 3 cm. La hipersecreción de cortisol es el trastorno más frecuente, en tanto que es raro de observar el desarrollo de sobreproducción de aldosterona y catecolaminas. Para los fines del seguimiento funcional recomendamos la realización anual, durante al menos 4 años, del test de supresión con Dxm 1 mg y la medición de catecolaminas y AVM urinarios ya que tras ese lapso es muy poco probable que se desarrolle hiperproducción hormonal.

Por todo lo expuesto nosotros recomendamos control radiológico y funcional anualmente durante 4 años, espaciándolo luego.

Consideraciones finales:

Frente a un IA sugerimos una evaluación clínica y estudios complementarios de imágenes y de laboratorio:

- Una imagen de tamaño y características estables es

sugere de benignidad.

- Si la lesión tiene menos de 4 cm, con fenotipo benigno (<10 UH en la TC precontraste y/o un lavado > de 50% postcontraste) es compatible con adenoma.
- Si la lesión es mayor de 4 cm con fenotipo indeterminado (con una densidad > de 10 UH en la TC precontraste y/o un lavado < 50% postcontraste) es compatible con malignidad.
- La evaluación funcional se realiza con: catecolaminas urinarias, AVM y/o metanefrinas urinarias y prueba de Nugent
- Si la prueba de Nugent es positiva realizar CLU, ACTH, ritmo circadiano, prueba de inhibición con Dxm 8 mg.
- En pacientes con HTA y/o hipokalemia solicitar aldosterona y ARP.
- En pacientes con un IA bilateral se debe descartar HAC y una posible insuficiencia suprarrenal mediante prueba de estímulo con ACTH.
- Si la lesión es funcionante se adopta conducta quirúrgica.
- En el SCC no está establecido el riesgo/beneficio de la cirugía
- En pacientes con tumores no funcionantes ≥ 5 cm se deberá indicar la cirugía.
- En pacientes con tumores no funcionantes < 5 cm con fenotipo de adenoma, se realiza seguimiento funcional y por imágenes a los 6 y 12 meses y luego anualmente hasta los 4 años, espaciándolo luego.
- Si la lesión es no funcionante entre 3 y 5 cm con fenotipo no compatible con adenoma, solicitar el primer control por imágenes a los 3 meses. Si la misma se mantiene estable, realizar un seguimiento estrecho.
- Los distintos criterios de tamaño son arbitrarios y no deben constituirse en el único elemento para decidir la conducta.
- El crecimiento o cambio de aspecto de cualquier lesión es indicativo de conducta quirúrgica.
- La biopsia queda reservada para aquellos pacientes:
 - a) portadores de cáncer extraadrenal, con imágenes sospechosas de malignidad o indeterminadas en el contexto de una estadificación
 - b) en pacientes con sospecha de cáncer primario desconocido e imagen adrenal sospechosa
 - c) en lesiones bilaterales sin fenotipo de adenoma, en las que se haya descartado feocromocitoma, SCS o HAC.

Bibliografía:

1. **Boland G, Blake M, y col.** Incidental Adrenal Lesions: principles techniques an algorithm for imagin caract-erisation. *Radiology* 249:756-775, 2008
2. **Cawood T, Hunt P, y col.** 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 re-think?. *Eur J Endocrinol* Accepted Preprint as Manuscript EJE-09-0234. 13 May 2009
3. **Groussin L, Bonardel G, y col.** 18 F-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography for the diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1713-1722, 2009
4. **Grumbach M, Biller B, y col.** Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). NIH Conference. *Ann Int Med* 138:424-429, 2003
5. **Herrera M, Grant C, y col.** Incidentally discovered adrenal tumors : an institutional perspective. *Surgery* 110:1014-21, 1991
6. **Mansmann G, Lau J, y col.** The Clinically Inapparent Adrenal Mass:Update in Diagnosis and Management. *End Rev* 25:309-340, 2004
7. **Mantero F.** Subclinical Hormone Excess and Adrenal Incidentaloma. Meet The Professor. The Endocrine Society 91th Annual Meeting 43-49 , 2009
8. **Mantero F, Terzolo M, y col.** A survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metabol* 85:2:637-44, 2000
9. **Mazzaglia P, Monchik J.** Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg* 144:465-470, 2009
10. **Tabarin A, Bardet S, y col.** Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann d'Endocrinol* 69:487-500, 2008
11. **Terzolo M, Bovio S, y col.** Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 34: 423-439, 2005
12. **Yampey J, Pardes, E, y col.** Incidentaloma suprarrenal: estudio multicéntrico de 77 casos. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2:98-111, 2001
13. **Young WF, Jr.** The incidentally Discovered Adrenal Mass *N Eng J Med*,356:610.2007

Mesa 2 Insuficiencia Suprarrenal

Susana Belli, Javier Herrera, Gabriel Isaac, Carlos Sanz (*en representación del Panel de Expertos*)

1.- Definición

La insuficiencia suprarrenal es la consecuencia de la disminución en la síntesis de glucocorticoides por parte de la glándula suprarrenal asociada o no con la disminución de mineralocorticoides. Esta falla puede ser causada por enfermedades que comprometen a la glándula suprarrenal (Primaria), a la glándula hipófisis y en consecuencia a la secreción de ACTH (Secundaria) o que comprometen al hipotálamo y a la secreción de CRH (Terciaria).

2.- Diagnóstico de Sospecha

La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal es la suspensión del tratamiento crónico con glucocorticoides. Los síntomas suelen ser larvados, ninguno de ellos es patognomónico y es importante un alto índice de sospecha por parte del médico para arribar al diagnóstico.

La astenia y la fatigabilidad son muy frecuentes y precoces, tanto en la suspensión aguda de corticoides como en el Addison. La pérdida de peso es un síntoma cardinal del déficit crónico. Las causas son múltiples: anorexia, náuseas, vómitos y el síndrome de malabsorción asociado con autoinmunidad. Uno de los efectos más graves de la deficiencia crónica de glucocorticoides es la hipoglucemia que se presenta espontáneamente o inducida por la ingesta de alcohol. Los síntomas de neuroglucopenia son mayores que los esperables por el nivel de glucemia pero se acompañan de escasa expresión vasomotora periférica como consecuencia, al menos en parte, de la disminución de la secreción de adrenalina suprarrenal. La hipotensión ortostática, es característica en el déficit esteroideo crónico pudiendo llegar al síncope. La hipovolemia y la hiponatremia no son la única causa de la hipotensión ya que ésta se presenta aún con volemia normal y sin déficit del contenido corporal de sodio. La contractilidad miocárdica y el volumen minuto pueden estar disminuidos y son reversibles con la administración de glucocorticoides. La situación reviste más gravedad en la enfermedad de Addison que en el déficit glucocorticoideo secundario porque se suma la falta de mineralocorticoides los que tienen efecto propio sobre el miocardio aumentando el inotropismo.

En la insuficiencia suprarrenal aguda se produce hipovolemia con un rápido pasaje de sodio y de agua del espacio extracelular al intracelular con una marcada disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular

que se normalizan con la administración de glucocorticoides. Tanto el hipopituitarismo como la insuficiencia suprarrenal primaria pueden causar hiponatremia; en el primer caso debido al déficit de cortisol que, su vez, puede dar lugar a una secreción inapropiada de hormona antidiurética más aún si está asociado con hipotiroidismo, en tanto que en la deficiencia primaria existe además una insuficiencia mineralocorticoide que contribuye adicionalmente a la hiponatremia y, eventualmente, a la hiperkalemia.

Etiología de la insuficiencia suprarrenal primaria

La etiología de la Enfermedad de Addison puede agruparse en 3 categorías: disgenéticas, por un fallo en la esteroidogénesis y destructivas. Su frecuencia está fuertemente vinculada a la edad y al sexo de los pacientes.

Disgenéticas: los defectos del desarrollo suprarrenal incluyen mutaciones en factores de transcripción como el factor-1 esteroideogénico (SF-1), del DAX-1y del gen del receptor de ACTH La hipoplasia como parte de síndromes como el de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome triple A (acalasia, alacrimia, Addison), el síndrome de Kearns-Sayre causado por delecciones del DNA mitocondrial y en la deficiencia de glicerol quinasa. El síndrome familiar de resistencia a la ACTH (Síndrome de Allgrove) enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un déficit de cortisol y andrógenos que no responden al estímulo con ACTH.

Fallo en la esteroidogénesis: en los niños de ambos sexos por defectos enzimáticos de la 3 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa y de la 21 hidroxilasa. Esta última es la causa más común de insuficiencia suprarrenal aguda en las 2-3 primeras semanas de vida. La hiperplasia suprarrenal congénita lipóidica originada en una mutación en el gen StAR e insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con abetalipoproteinemia por ausencia de LDLs o del receptor de LDL, ya que a partir del colesterol que aportan las LDL y las HDL circulantes se sintetiza la mayor parte del cortisol.

Enfermedades destructivas: la etiología autoinmune es por lejos, la causa más frecuente, puede presentarse en forma aislada o como parte del síndrome poliglandular autoinmune (SPG) de tipo1 y 2. El SPG tipo 1 es una rara enfermedad autosómica recesiva que afecta por igual a ambos sexos y se manifiesta clínicamente durante la infancia. Se caracteriza por 3 componentes principales: candidiasis

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (anticuerpos antisuprarrenales positivos). Es frecuente también la presencia de hepatitis crónica, síndrome de mala absorción (enfermedad celíaca), alopecia universal.

El SPG tipo 2, por su parte, tiene como manifestaciones asociadas más comunes a la enfermedad de Addison y la tiroiditis autoinmune (síndrome de Schmidt). Es más frecuente en las mujeres y si bien puede presentarse a cualquier edad, el pico en la edad adulta, es alrededor de los 30 años. Frecuentemente se asocian gastritis atrófica (anemia perniciosa), vitiligo y diabetes tipo 1. Estas diversas enfermedades autoinmunes pueden presentarse en forma simultánea o sucesiva, lentamente a lo largo de años. Los autoanticuerpos anti 21 hidroxilasa se observan en el 70-80% de los pacientes con enfermedad de Addison. Al momento del diagnóstico la proporción de sueros positivos es más alta (95%) y declina alrededor del 50% después de los 20 años de evolución. En los niños con adrenalitis autoinmune los anticuerpos son positivos en el 100% de los casos.

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por un defecto en la oxidación y acumulación de los ácidos grasos de cadena larga con insuficiencia suprarrenal y desmielinización progresiva del SNC.

En los países desarrollados entre un 12-20% de los pacientes tienen como causa a la tuberculosis, no existen estadísticas sobre prevalencia etiológica del Addison en nuestro medio. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse tardíamente, 20 años después de la infección primaria, o durante el proceso agudo, por un extenso fenómeno destructivo de la glándula. Las micosis (blastomicosis e histoplasmosis) son muy infrecuentes.

El resto de las etiologías son excepcionales, la hemorragia de la glándula como consecuencia del tratamiento con anticoagulantes, durante una sepsis particularmente a gérmenes Gram negativos o en el síndrome antifosfolipídico. En pacientes con SIDA la causa de la insuficiencia puede ser la colonización suprarrenal por gérmenes oportunistas, por modificaciones en la estructura del receptor de ACTH suprarrenal o del receptor a glucocorticoides inducidas por el virus.

Diversas drogas pueden provocar insuficiencia suprarrenal: metopirona, Op'DDD y ketoconazol, que pueden utilizarse para el tratamiento del síndrome de Cushing, y otras que interfieren la degradación hepática del cortisol por inducción enzimática (rifampicina, anticonvulsivantes, mitotano, hipertiroxinemia) o por inhibición (antiretrovirales) por lo que será necesario ajustar la dosis de cortisol.

Etiología de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Todo proceso que destruya tejido hipofisario e interfiera con la secreción de la ACTH puede causar insuficiencia

suprarrenal secundaria, entre ellas, grandes tumores hipofisarios, enfermedades infecciosas (TBC, histoplasmosis) o infiltrativas, hipofisitis linfocitarias, traumatismo craneano o grandes aneurismas intraselares, infarto hipofisario secundario a la hemorragia e hipotensión postparto (síndrome de Sheehan), hemorragia intratumoral (apoplejía hipofisaria) y las metástasis. El déficit de ACTH puede ser único o asociarse con otros déficits hormonales (panhipopituitarismo). La suspensión del tratamiento glucocorticoideo exógeno y la resección del tumor hiperfuncionante en el síndrome de Cushing causan insuficiencia secundaria y terciaria.

3.- Confirmación del diagnóstico

a.- ¿Basales? ¿De qué?

b.- ¿Test de ACTH?

En aquellos pacientes que refieren el antecedente de la suspensión de corticoides exógenos o con enfermedades que potencialmente pueden comprometer al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, no existe teóricamente dificultad para el diagnóstico. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal debe sospecharse frente a un paciente hipotenso, hipoglucémico, con vómitos, malestar general, descenso de peso, confuso o en coma cuyo cuadro fue precipitado, por ejemplo, por una infección o una cirugía.

El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal se confirma demostrando un cortisol inapropiadamente bajo y la determinación de ACTH indicará si es primaria (elevado) o secundaria (normal o bajo). En los exámenes de rutina los hallazgos clásicos incluyen: hiponatremia (88%), hiperkalemia (64%), urea elevada, anemia, eosinofilia, linfocitosis e hipoglucemia. Sin embargo, en el momento actual en que la sospecha diagnóstica suele ser más precoz, algunos de estos signos pueden estar ausentes.

Fisiológicamente la concentración plasmática de cortisol es elevada a primeras horas de la mañana (4-8h), una concentración aislada menor de 3 µg/dl (30 ng/dl, 80 nmol/l) es fuertemente sugestiva de insuficiencia suprarrenal, valores menores de 10 µg/dl (10 ng/dl, 275 nmol/l) son sospechosos, pero se requiere de una prueba de estímulo confirmatoria. Una concentración de cortisol matinal mayor de 15 µg/dl predice una respuesta normal al estímulo en prácticamente todos los pacientes. No se recomienda la determinación basal del cortisol libre en saliva o urinario que pueden estar dentro del rango normal bajo.

Una concentración inapropiadamente baja de cortisol con ACTH plasmática elevada es sugestiva de insuficiencia suprarrenal primaria. Por otro lado, niveles de cortisol y ACTH matinal inapropiadamente bajos sugieren enfermedad secundaria o terciaria, en estos casos es conveniente realizar la RM selar para descartar el compromiso tumoral.

Una vez confirmada la insuficiencia suprarrenal primaria se confirmará la etiología autoinmune con los anticuer-

pos antiadrenales. Si estos son negativos, debe solicitarse la tomografía computada para avanzar en el diagnóstico etiológico. Un marcado agrandamiento suprarrenal bilateral con o sin calcificaciones es un hallazgo usual en TBC, micosis, amiloidosis, enfermedades granulomatosas y metástasis. En estos casos, se sugiere la punción con aguja fina guiada por tomografía.

Prueba de hipoglucemia insulínica

La hipoglucemia causa una respuesta mayor de estrés provocando un aumento de ACTH, cortisol, GH, prolactina y activación del sistema nervioso simpático. La activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que ocurre durante la hipoglucemia insulínica es equivalente a la que se produce durante una cirugía mayor en pacientes sanos. A pesar de ser considerada la prueba "gold standard" para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es potencialmente riesgosa y requiere control médico estricto. Esta prueba está contraindicada en ancianos, pacientes con cardiopatía, enfermedad cerebrovascular o antecedentes convulsivos.

Se considera una respuesta normal, un valor de cortisol superior a 18 µg/dl (180 ng/dl, 500 nmol/l). A pesar de ser considerada una prueba patrón se propone utilizarla sólo ante la sospecha de un déficit aislado de ACTH de comienzo reciente o asociado al déficit de hormona de crecimiento o cuando los otros estudios realizados no hayan sido concluyentes.

Prueba de estímulo con ACTH

La prueba de estímulo con análogo de corticotrofina 250 µg debe realizarse en todo paciente en que se sospeche insuficiencia suprarrenal, a menos que los estudios basales de cortisol y ACTH establezcan claramente el diagnóstico.

Para descartar insuficiencia suprarrenal secundaria a la cirugía hipofisaria, la prueba debe realizarse luego de 4 semanas del postoperatorio para evitar un falso negativo.

La sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia primaria es del 97,6% y para el fallo secundario del 57%.

La concentración de ACTH plasmática luego de inyectar 250 µg alcanza los 60.000 pg/ml y con la administración de 1 µg es de 1900 pg/ml semejante a la respuesta fisiológica al estrés endógeno y a la hipoglucemia insulínica. Es lógico asumir que una dosis de 250 µg pueda sobreestimular una glándula parcialmente atrofiada y producir una respuesta "normal". Esto dio lugar al uso de un test de baja dosis con 1 µg para el estudio del fallo suprarrenal secundario. Entre las desventajas de la prueba están la necesidad de diluir la ampolla de 250 µg, la variabilidad en el pico de cortisol y la falta de validación en pacientes agudamente enfermos. El diagnóstico es más difícil cuanto más leve sea la alteración del eje adrenal.

Se define como respuesta normal una concentración de cortisol superior a 18 µg/dl (180ng/dl, 500 nmol/l) sin con-

siderar el incremento porcentual.

Insuficiencia corticotropa aislada versus corticoterapia

Ante un resultado que confirme insuficiencia suprarrenal, que cursa con ACTH baja o "normal", junto con RM sellar normal, se plantean diversos diagnósticos, entre ellos corticoterapia, trauma o déficit aislado de ACTH.

La terapia crónica con glucocorticoides, es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal, más del 50% de los pacientes que reciben por largo tiempo dosis moderadas o altas de glucocorticoides, pueden presentarla. Además del síndrome de Cushing típico, la corticoterapia crónica produce la supresión del eje hipotálamo hipófiso suprarrenal por la inhibición que se genera en la síntesis y liberación de CRH y ACTH.

El tiempo en que se desarrolla la supresión y la recuperación dependen de la dosis, del tipo de glucocorticoide, del tiempo y de la vía de administración. Si bien dosis suprafisiológicas por más de 4 semanas suprimen el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, dosis menores y por tiempos más cortos también pueden afectarlo.

La recuperación en tiempo es variable, se puede diferenciar en etapas, no siempre claramente delimitadas, inicialmente comienza a subir ACTH, luego se normaliza el cortisol, y por último se normaliza la respuesta a ACTH exógena. El tiempo de recuperación es muy variable, desde semanas hasta los 18 meses.

Dentro de las causas poco frecuentes de déficit de ACTH podemos mencionar:

- Causas genéticas con déficit plurihormonal: mutaciones del PROP-1, de Pit -1 o factores de transcripción involucrados en desarrollo hipofisario. Con déficit aislado de ACTH: mutaciones génicas de la proopiomelanocortina (POMC), mutaciones de PC 1(prohormona convertasa 1) y mutaciones del factor de transcripción involucrado en la diferenciación del corticotropo.

- Causas autoinmunes: infiltración linfocitaria, anticuerpos anticorticotropos asociado o no a otras enfermedades autoinmunes.

- Otras: postraumática, postradioterapia cerebral, alcoholismo

8.- Tratamiento:

a.- **Glucocorticoides: Tipo y dosis**

b.- **Mineralocorticoides**

c.- **DHEA**

Seguimiento y control

a.- **Clínico** - b.- **Control bioquímico** -

c.- Periodicidad

La hidrocortisona es el glucocorticoide de elección en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. Los corticoides sintéticos (prednisolona, dexametasona) que se administran en una única toma, pueden utilizarse como alternativa en pacientes con poca adhesión al tratamiento; sin

embargo se asocian a mayores efectos secundarios en el metabolismo óseo e hidrocarbonado.

Históricamente se calculó una producción diaria de cortisol de 12 a 15 mg/m²/día lo que llevó a un régimen de reemplazo con 30 mg de hidrocortisona. Estudios recientes indican que la producción diaria de cortisol sería de 5 a 10 mg/m²/día, lo que equivale a 15 a 25 mg/día de hidrocortisona de reemplazo. Aún pequeños excesos en el reemplazo glucocorticoideo parecen ocasionar un impacto cardiovascular adverso. Los pacientes que reciben 30 mg presentan mayor nivel de colesterol total, de triglicéridos, del índice de masa corporal y de la HbA1c comparados con aquellos tratados con 20 mg.

Para intentar remedar el ritmo circadiano normal, se aconseja repartir la dosis en 2 ó 3 tomas con la mitad o 2/3 por la mañana.

La hidrocortisona tiene una rápida absorción que lleva a alcanzar picos séricos suprafisiológicos de cortisol. Su vida media plasmática es de 1.7 horas y la vida media biológica de 6 a 10 horas. Esto hace que se encuentren valores muy bajos de cortisol en ayunas y antes de la ingesta del comprimido de hidrocortisona de la tarde.

Recientemente, se han presentado formulaciones de hidrocortisona de liberación prolongada que remedarían con mayor exactitud el ritmo circadiano. Todavía faltan ensayos clínicos controlados que demuestren la superioridad de estas nuevas formulaciones sobre los tratamientos convencionales.

A diferencia del hipotiroidismo primario, no existe en la insuficiencia suprarrenal un parámetro fiable y universalmente aceptado para monitorear el tratamiento. Para establecer si un paciente se encuentra sobre o subreemplazado se han utilizado mediciones seriadas de cortisol sérico a lo largo del día, cortisol urinario de 24 h, dosaje de ACTH y cortisol salival.

En la insuficiencia primaria, los niveles de ACTH matinales se encuentran frecuentemente elevados y disminuyen rápidamente luego de la primera dosis del día de hidrocortisona. No se debe tomar como meta la normalización de los niveles matinales de ACTH ya que esto llevaría invariablemente a un exceso en el reemplazo glucocorticoideo.

La medición de cortisol libre urinario de 24 h también ofrece dificultades. Luego de la ingesta de la hidrocortisona se alcanzan niveles suprafisiológicos de cortisol y se satura la proteína transportadora de corticoides (CBG) lo que lleva a una mayor excreción de cortisol urinario. Los niveles de cortisol plasmático y urinario luego de la administración de glucocorticoides muestran una marcada variabilidad individual.

La medición seriada de cortisol plasmático a lo largo del día no ha sido validada con estudios controlados como

parámetro objetivo de seguimiento.

El monitoreo del tratamiento se basa principalmente en parámetros clínicos controlando periódicamente peso, tensión arterial, perímetro de cintura y detectar posibles síntomas de exceso o déficit del reemplazo glucocorticoideo.

A pesar del tratamiento, los pacientes con insuficiencia suprarrenal presentan una mayor mortalidad que la población general, deterioro de la calidad de vida, mayor riesgo de sufrir eventos vasculares y alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

En la insuficiencia suprarrenal autoinmune, se debe monitorear la aparición de patologías asociadas: vitiligo, anemia perniciosa, disfunción tiroidea, diabetes mellitus y celiaquía.

En pacientes con hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal se deben administrar primero los glucocorticoides que las hormonas tiroideas para evitar que se desencadene una crisis suprarrenal por el aumento de la metabolización hepática del cortisol.

En la insuficiencia suprarrenal primaria el reemplazo con mineralocorticoides se realiza con 9 α -fludrocortisona. La dosis puede variar entre 0.05 y 0.25 mg/día, en una toma matinal para mantener la renina plasmática en el límite superior de lo normal. Clínicamente se debe controlar la presencia de edemas, la presión arterial de reposo e hipotensión ortostática.

La DHEA no es un tratamiento universalmente aceptado, se reserva para pacientes con menor calidad de vida a pesar del reemplazo glucocorticoideo adecuado especialmente en mujeres con síntomas de déficit androgénico. La dosis de reemplazo es de 25 a 50 mg, una vez por día, en la mañana.

9.- Pautas de estrés. Medidas generales. Adecuación de la dosis

Una parte crucial en el seguimiento de la insuficiencia suprarrenal crónica es la educación al paciente y su entorno para enfrentar situaciones de emergencia. El paciente debe portar un brazalete o collar que acredite su condición de insuficiente suprarrenal con instrucciones claras y concisas

Las pautas de estrés deben hacerse extensivas a los pacientes con tratamiento corticoideo crónico. Los pacientes deben disponer en su domicilio de una preparación parenteral de glucocorticoides (hidrocortisona o dexametasona de vida media más prolongada, etc.) para ser utilizada en caso de emergencia o de intolerancia digestiva (vómitos y/o diarrea). Tras la administración del corticoide endovenoso el paciente debe consultar de inmediato al médico para el tratamiento específico, de la enfermedad que lo descompensó. Se administrará el esquema glucocorticoideo de estrés en tanto se resuelve la enfermedad que indujo a la descompensación, yugulada ésta se regresará al tratamiento habitual.

Situación Clínica	Conducta
Estrés Leve Fiebre, cuadros de vías aéreas superiores, infección urinaria, cirugía menor con anestesia local.	Duplicar la dosis de hidrocortisona hasta su recuperación, generalmente 3-4 días.
Estrés mayor Cirugía general, trauma, parto o cualquier situación que requiera cuidados en terapia intensiva.	Hidrocortisona por vía intravenosa 100 mg, completar la dosis de 200 a 300 mg/ día

Crisis Suprarrenal: Ante la sospecha clínica no debe demorarse el tratamiento. Se toma una muestra de sangre para la determinación de cortisol y ACTH, se administran 100 mg de hidrocortisona en bolo EV, seguido por 100 a 200 mg por goteo en 24 horas. Reposición enérgica de volumen, acompañado del monitoreo cardíaco continuo. Con dosis mayores a 50 mg de hidrocortisona no se requiere del uso de fludrocortisona porque ya tiene actividad mineralocorticoide.

Etiología de la Insuficiencia Suprarrenal

Insuficiencia Suprarrenal Primaria

- Autoinmune (Síndrome Poliglandular)
- Infecciosas: Tuberculosis y Micosis (histoplasmosis, blastomicosis)
- Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
- Hemorragia (meningococemia, anticoagulantes, traumatismo)
- Infiltración neoplásica (riñón) o metástasis (riñón, melanoma, mama, pulmón)
- Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica
- Hipoplasia/Disgenesia Suprarrenal Congénita
- Síndrome de Resistencia al ACTH
- Adrenoleucodistrofia
- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- Suprarrenalectomía bilateral
- Inhibidores de la síntesis de esteroides (metopirona, ketoconazol, aminoglutetimida)
- Drogas adrenolíticas (o,p'DDD)
- Antagonistas de los glucocorticoides (RU 486)

Insuficiencia Suprarrenal Secundaria

- Suspensión de glucocorticoides exógenos o de ACTH
- Postoperatorio del tumor suprarrenal secretante de cortisol
- Postoperatorio del tumor hipofisario secretante de ACTH
- Lesiones hipofisarias o hipotalámicas:

Tumores

Enfermedades inflamatorias

Infecciones

Enfermedades autoinmunes

Infiltración granulomatosa

Traumatismo craneo encefálico

Aplasia, hipoplasia, displasia o ectopía congénitas

Cirugía hipotálamo hipofisaria

Radioterapia hipotálamo hipofisaria

Hemorragia hipotálamo hipofisaria (apoplejía)

Déficit aislado de ACTH

- Deficiencia familiar de CBG

Elementos Clínicos Sugestivos de Insuficiencia Suprarrenal

- Hipoglucemia inexplicable
- Pérdida de peso
- Desproporción entre la severidad de la enfermedad actual y el grado de postración por hipotensión arterial, colapso circulatorio y deshidratación
- Hallazgos endocrinos: pérdida del vello pubiano, esterilidad, hipotiroidismo
- Vitiligo
- Hiperpigmentación de piel (zonas de roce, pliegues, cicatrices) y mucosas
- Debilidad general y depresión sin síndrome psiquiátrico evidente
- Síntomas gastrointestinales (vómitos, epigastralgia)
- Shock refractario a drogas vasoactivas

Tratamiento de la Insuficiencia Suprarrenal Crónica

- Glucocorticoides . Primaria: Hidrocortisona 20 a 25 mg/día
- Secundaria: Hidrocortisona 15 a 20 mg/día
- Dividido en dos o tres dosis
- Mineralocorticoides Sólo en insuficiencia primaria
- Fludrocortisona 0.05-0.2 mg/día
- Andrógenos suprarrenales Cuestionado, se beneficiarían mujeres con síntomas de déficit androgénico
- DHEA 25-50 mg/día

Seguimiento del paciente con insuficiencia adrenal:

- No solicitar ACTH para ajustar la dosis de hidro-

- cortisona
- CLU de 24 h, valor relativo
- Cortisol seriado, valor relativo
- Guiarse por los parámetros clínicos
- Mantener la Actividad de Renina Plasmática en el límite superior normal
- Disminuir la dosis de hidrocortisona en pacientes que reciben 30mg/día
- Mostrar al paciente beneficios del ajuste de dosis (peso, TA, glucemia)
- Educación para la prevención de la crisis
- Buscar patologías autoinmunes asociadas
- Reevaluación diagnóstica en casos dudosos

Bibliografía

- **Andrioli M, Pecori Giralardi F, Cavagni F.** Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* 9: 289-95. 2006
- **Arlt W.** The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 1059-1067. 2009
- **Arlt W, Rosenthal C, y col.** Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol* 64: 384-9. 2006
- **Debono M, Newell Price J.** Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23: 221-232. 2009
- **Debono M, Ross R, Newell-Price J.** Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol*.160: 719-29. 2009
- **Dorin R, Qualls C, Crapo L.** Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Annals of Internal Medicine* 139: 194-204. 2003
- **Hahner S, Allolio B.** Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23: 167-179. 2009
- **Husebye E, Løvås K.** Pathogenesis of primary adrenal insufficiency *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23: 147-157. 2009
- **Kazlauskaitė R, Evans A, y col.** Corticotropin test for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4245-53. 2008.
- **Løvås K, Husebye E.** Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 17: 497-509. 2008
- **Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A.** Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 11:147-154. 2008
- **Reisch N, Arlt W.** Fine Tuning for Quality of Life: 21st Century Approach to Treatment of Addison's Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 38: 407-418. 2009.

Mesa 3

Hiperplasia Adrenal Congenita en Adolescentes y Adultos

Liliana Alba, Lía Colombi, Graciela A. de Cross, Susana Leiderman, Titania Pasqualini (*en representación del Panel de Expertos*)

1.- Definición

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una patología genéticamente determinada, de herencia autosómica recesiva, originada en defectos en alguno de los pasos enzimáticos que permiten la síntesis del cortisol a partir del colesterol. A causa de ese déficit, la ACTH aumenta y la corteza adrenal se hiperplasia. La HSC por déficit de 21-hidroxilasa es su causa más común, presente en más del 90% de los casos diagnosticados. Como consecuencia de este bloqueo enzimático, se acumula 17 α -Hidroxiprogesterona (17-OHP), se incrementa la síntesis de androstenodiona y testosterona y, si el déficit enzimático es severo, se compromete también la síntesis del mineralocorticoide aldosterona, dando origen a las formas "perdedoras de sal". Las formas clásicas de la enfermedad, con déficit casi completo de actividad 21-hidroxilasa, afectan alrededor de 1/15000 nacidos vivos en la población general, son la causa más común de ambigüedad de los genitales en los individuos con cariotipo XX, y el 75% de los afectados, aproximadamente, tienen formas perdedoras de sal, de grave riesgo para la sobrevivencia neonatal.

Las formas leves, "no-clásicas", de aparición tardía, preservan actividad enzimática suficiente como para generar niveles apropiados de gluco y mineralocorticoides, aunque a costa de discretos incrementos de andrógenos (testosterona) o precursores androgénicos (androstenodiona, principalmente), pero no tienen ambigüedad genital ni crisis addisoniana. La prevalencia estimada depende de la población estudiada, 1/1000 en la población general, pero 1/27 en los judíos Ashkenazi y 1/40 en los hispanos.

2.- Manifestaciones clínicas

Las consideraciones siguientes se refieren a las formas "no-clásicas". Las manifestaciones clínicas pueden aparecer en la etapa prepuberal con pubarca o axilarca precoz, aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea. Afecta al 5-10% de los niños con pubarca precoz. Sin embargo, lo más frecuente es la aparición de manifestaciones en la postmenarca temprana y en la adolescencia, siendo el hirsutismo el síntoma más común (59%), seguido de oligomenorrea (54%) y acné (33%). Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las observadas en otros cuadros de hiperandrogenismo, como la poliquistosis ovárica,

incluso con insulinoresistencia. Está presente en el 1 al 6% de las mujeres que consultan por hiperandrogenismo. En la vida adulta, en los varones, puede haber alopecia androgénica precoz y subfertilidad. Aunque la fertilidad puede verse afectada en las mujeres, principalmente por ciclos anovulatorios, se estima que alrededor del 50% conciben sin tratamiento, antes de conocer su diagnóstico. No se han comunicado casos de virilización "in útero" de niñas no afectadas, cuyas madres son portadoras de las formas "no-clásicas". Existe, también, la forma críptica, totalmente asintomática (~22%).

3.- Población de estudio. Método de screening. Valor de la 17OH progesterona basal.

Sólo una pequeña proporción de individuos con signo-sintomatología compatible, está afectada por las formas "no-clásicas" de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa, por lo que la recomendación de estudiar sistemáticamente a la población con hiperandrogenismo aparece como desmesurada. Existe controversia respecto a este punto, porque el diagnóstico de poliquistosis ovárica exige la exclusión de otras patologías, como la que nos ocupa. Es por ello que se ha tratado de optimizar el rendimiento de los métodos de screening, particularmente referidos a la determinación de 17-OHP.

Puede ser de interés pesquisar HSC NC en hiperandrogenismos con pobre respuesta clínica al tratamiento con anticonceptivos orales o en alteraciones menstruales asociadas con anovulación. Más aún, en casos de infertilidad en ambos sexos su detección habilitaría un recurso terapéutico simple y económico, los glucocorticoides.

Screening. La determinación sérica de 17-OHP basal matinal a las 8 AM, en fase folicular temprana en quienes presentan ciclos espontáneos o inducidos, es el método de screening aceptado, aunque puede ser muy variable en un individuo en función de la hora, del estrés o del momento de la extracción de sangre. En la práctica, un valor basal de 17OHP > 2 ng/ml en fase folicular hace pensar en HSC NC aunque 8% de los pacientes puede tener un valor basal menor. Si la cifra basal de 17-OHP es superior a 10 ng/mL, el diagnóstico debe corroborarse directamente mediante la genotipificación. El test de estimulación con ACTH está indicado con valores entre 2 y 10 ng/mL.

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Se han desarrollado útiles nomogramas que permiten diferenciar pacientes con deficiencia no clásica de portadores heterocigotos y de sujetos normales, reflejando los diferentes grados de compromiso hormonal.

Hay que resaltar que el exceso de 17-OHP pesquisado, debe cumplir la condición de ser inhibido por glucocorticoides, lo que demuestra su dependencia de ACTH, el carácter funcional y excluye la existencia de autonomía tumoral.

4.- Test de ACTH:

a.- Utilidad e indicaciones

b.- Valor de corte. Significado

c.- Estandarización de las pruebas de ACTH

Consiste en la medición de cortisol y 17-OHP basales y 60 minutos después del suministro endovenoso de 250 µg de ACTH sintética. (Synacthen ®). Si el nivel de 17-OHP postestímulo es menor de 10 ng/ml, la prueba es considerada negativa. Si bien valores superiores a 10 ng/ml son sugestivos del diagnóstico hormonal de HSC-NC, las mutaciones en ambos alelos han sido halladas en pacientes con cifras superiores a 14 ng/ml, 15 ng/ml y 17 ng/ml, según diversos estudios.

5.- Estudio genético. ¿Sí? ¿A quiénes? Relación fenotipo-genotipo

Es la patología genética autosómica recesiva (AR) "no letal" más frecuente. La enzima afectada es un citocromo P450C21, codificada por el gen CYP21A2 localizado junto con un pseudogen CYP21A1P con 98% de homología, en el cromosoma 6p21.3. Debido al alto grado de homología entre las dos secuencias, las mutaciones más frecuentes son consecuencia de recombinación no homóloga o conversión génica del gen CYP21A2 en una forma similar al CYP21A1P. La importancia de realizar el estudio molecular del gen CYP21A2, radica en la posibilidad de brindar asesoramiento genético y establecer medidas de prevención, ya que alrededor de 2/3 de los pacientes son compuestos heterocigotos, portando una mutación de la forma grave de la enfermedad. En nuestra experiencia es del 50%.

La expresión clínica de la enfermedad depende de la actividad enzimática residual. Dado que los pacientes con HSC son, en general compuestos heterocigotas, en presencia de una mutación severa en un alelo y leve en el otro, la expresión clínica dependerá del alelo menos afectado.

El hallazgo de una mutación de forma severa en un afectado obliga al estudio molecular de su pareja a fin de detectar si es también portador de alguna mutación, ya que la frecuencia de portadores de mutaciones de formas graves en la población general se estima en 1/50. Cabe destacar que esto pondría a esa pareja en una situación similar a la de aquella que ha tenido un hijo afectado con una forma clásica de la enfermedad. En tal situación el riesgo es del 25% para cada embarazo y podría determinar

la conveniencia de considerar una conducta terapéutica frente a la decisión de un embarazo.

Indicaciones del diagnóstico molecular

Un valor de 17OHP basal ≥ 10 ng/ml o post ACTH ≥ 14 ng/ml brinda la posibilidad de encontrar la mutación en ambos alelos mediante el estudio de las 10 mutaciones más frecuentes, que alcanza una cobertura de alrededor del 70% de detección de mutaciones responsables de la forma no clásica de la enfermedad. En caso de encontrar una sola mutación es factible continuar con la secuenciación del gen buscando la segunda mutación, aunque la misma es detectada en alrededor del 10%.

Es necesario tener en cuenta que el hallazgo de un cambio no descripto implica la necesidad de estudiar a los progenitores para evaluar si es heredado e investigar si los cambios conformacionales de la proteína modifican su funcionalidad y son responsables del cuadro.

Relación Genotipo Fenotipo

La mutación más frecuentemente hallada en la HSC NC es V281L, con una prevalencia variable según la población estudiada. El 50% de los pacientes son compuestos heterocigotos, portadores de una mutación severa, de los que la más común es Q318X. Si el paciente es un doble heterocigoto, la mutación menos grave es la que determina el fenotipo. Aunque no hubo diferencias en las manifestaciones clínicas, los niveles de testosterona, androstenediona y 17 OHP al igual que la respuesta de 17 OHP post ACTH fueron significativamente más elevados en aquellos pacientes que presentaron una mutación severa comparado con aquellos que presentaron 2 mutaciones leves. La actividad enzimática en las mutaciones severas puede alcanzar al 2% en tanto que en las formas leves es $>30\%$.

A pesar que las mutaciones severas presentes en ambos alelos se asocian en general con formas clásicas de la enfermedad, se han comunicado casos de pacientes con fenotipo menos severo cuyo diagnóstico se realizó tardíamente. Por lo tanto, parecería que una mutación severa en ambos alelos puede estar asociada con la forma NC de HSC diagnosticada en la adultez, sugiriendo la implicancia de factores genéticos/ambientales modulando la expresión clínica y biológica de la enfermedad. Por otro lado, la observación de formas asintomáticas de la HSC NC en los familiares portadores de la misma mutación que los pacientes enfatiza que otros mecanismos, además del tipo de mutación génica, condicionan la expresión fenotípica de la enfermedad.

6.- Tratamiento: Glucocorticoides-estrógenos- otros

El tratamiento sólo se recomienda en pacientes sintomáticos, como aquellos con avance de edad ósea con disminución de la predicción de talla adulta, comparada con la talla genética, hirsutismo, acné severo, irregularidad menstrual e infertilidad.

Se pueden dar distintas situaciones a tener en cuenta según la edad al diagnóstico y los síntomas presentes.

En niños, el aumento del percentilo de talla, la aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, con pérdida de predicción de talla con respecto a la talla genética, constituye una indicación de tratamiento. En estos casos los glucocorticoides que disminuyen el nivel de andrógenos pueden ser beneficiosos. Sin embargo, se debe utilizar la menor dosis posible, capaz de suprimir los niveles de andrógenos adrenales y mantener el crecimiento y la ganancia de peso dentro de lo normal, ya que dosis suprafisiológicas pueden afectar el crecimiento. El propósito de este tratamiento no debe ser la normalización de las concentraciones de 17-OHP. Por el contrario, la sola presencia de pubarca temprana, sin ninguna de las consideraciones mencionadas, no justifica un tratamiento farmacológico. El tratamiento glucocorticoideo debe suspenderse cuando la indicación de tratamiento desaparece como en los casos con edad ósea adelantada en la niñez o con pubarca precoz que llegan a la adultez.

En adolescentes y adultos es frecuente la aparición de manifestaciones en la posmenarca temprana. La utilización de corticoides para el tratamiento del hirsutismo puede ser menos efectiva que el uso de anticonceptivos y/o antiandrógenos. Los ACO son la terapia inicial del hirsutismo con el agregado de un antiandrógeno en aquellas mujeres que logran una mejoría subóptima. Además, de ser efectivos proveen un efecto adicional como la anticoncepción.

En pacientes con oligomenorrea que no desee fertilidad el tratamiento de elección son los ACO. Los corticoides en dosis adecuadas (en adultos 1 a 4 mg nocturnos de meprednisona) pueden restaurar los ciclos regulares y la ovulación.

En pacientes con infertilidad anovulatoria los glucocorticoides tienen una indicación precisa aunque en ciertos casos es necesario adicionar inductores de la ovulación.

Monitoreo del tratamiento. Se debe tener en cuenta que la mejoría de los síntomas es la principal meta. Las concentraciones séricas de androstenediona y testosterona deben medirse con el objetivo de lograr su normalización.

Se debe estar alerta a la aparición de síntomas cushingoides y evaluar la densidad mineral ósea periódicamente. La menor dosis que mejora los síntomas es la que debe utilizarse.

7.- Conducta pregestacional y durante el embarazo

Las pacientes con mutaciones leves en ambos alelos no tienen riesgo de tener descendencia afectada por una forma clásica de la enfermedad. En cambio, aquellos compuestos heterocigotas para una mutación severa tienen indicación de estudio de la pareja ante la posibilidad de concebir un hijo afectado con la forma clásica.

En un estudio multicéntrico internacional sobre 203 embarazos de madres afectadas por HSC NC, se halló una incidencia de 2.5% de recién nacidos con formas clásica y 14,8% desarrolló una forma no clásica. La tasa de abortos en mujeres tratadas fue inferior (6.2%) al de las que desconocían el diagnóstico (25,4%).

Resumen y recomendaciones

La HSC NC es la enfermedad autosómica recesiva "no letal" más frecuente.

La pesquisa de HSC-NC debería efectuarse en niños con adelanto de la edad ósea con o sin pubarca ó axilarca precoz y en hiperandrogenismos con pobre respuesta clínica al tratamiento con ACO, alteraciones menstruales asociadas con anovulación e infertilidad en ambos sexos.

Un valor basal de 17OHP (en la fase folicular temprana) mayor de 2 ng/ml indica la conveniencia de efectuar una prueba de estímulo con ACTH.

Con valores basales de 17 OHP ≥ 10 ng/ml y postestímulo ≥ 14 ng/ml el diagnóstico se confirma por genotipificación.

Cuando el afectado es un compuesto heterocigota con una mutación severa se recomienda genotipificar a la pareja.

El tratamiento sólo está indicado en pacientes sintomáticos.

Para una adolescente o mujer adulta con HSC NC que no busca fertilidad los ACO son la primera línea de elección para el tratamiento de síntomas hiperandrogénicos (acné e hirsutismo). Se puede agregar antiandrógenos si el resultado no es óptimo.

Los ACO son el tratamiento de elección para las irregularidades menstruales.

Para las mujeres con ciclos anovulatorios que buscan fertilidad se sugiere el uso de glucocorticoides. Si no se logra ovulación con glucocorticoides solos, se puede agregar inductores de la ovulación.

El objetivo del tratamiento con glucocorticoides es lograr mejoría clínica con normalización del nivel de andrógenos sin procurar la normalización de la 17-OHP.

Bibliografía

- **Azziz R, Dewailly D, Owerbach D.** Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 810- 815, 1994
- **Azziz R, Hincapie L, y col.** Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 72: 915-925, 1999
- **Bachega T, Brenha E, y col.** Variable ACTH stimulated 17 hydroxiprogesterone values in 21 hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 87:

- 786- 790, 2002
- **Bidet M, Bellanné-Chantelot C, y col.** 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* 94: 1570–1578, 2009
 - **Carmina E, Rosato F, y col.** Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):2-6, 2006
 - Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4048, 2002
 - **Dain L, Buzzalino N, y col.** Classic and Nonclassic 21-Hydroxylase Deficiency: A Molecular Study of Argentine Patients. *Clin Endocrinol* 56: 239-245, 2002
 - **Merke D, Bornstein S.** Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 365: 2125-2136, 2005
 - **Moran C, Azziz R, y col.** Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3451-6, 2006
 - New MI. Extensive clinical experience nonclassical 21- hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4205- 4214, 2006
 - **Pasqualini T, Alonso G, y col.** Congenital adrenal hyperplasia clinical characteristics and genotype in newborn, childhood and adolescence. *Medicina (B Aires)* 67: 253-26, 2007
 - **Speiser, P.** Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disor* 10: 77-8, 2009
 - **Spritzer, P, Billaud, L, y col.** Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70:642, 1990.