

Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.
Cada trabajo de Novedades seleccionadas ocupa alrededor de una página.

10 - Importancia de la Terapia Progestacional para Tratar a las Pacientes Embarazadas que Presentan Hipopituitarismo

Thomas V, Sathya B, George S, Thomas N

Journal of Postgraduate Medicine 51(3):223-224, Jul 2005

Entre las mujeres que presentan hipopituitarismo debido al antecedente de cirugía y radioterapia para tratar los microadenomas pituitarios, el embarazo es una condición infrecuente. Estas pacientes presentan múltiples disturbios hormonales entre los cuales se encuentra el hipogonadismo hipogonadotrófico, cuyo origen puede ser hipotalámico, pituitario o ambos. Generalmente requieren técnicas de reproducción asistida para quedar embarazadas. La inducción de la ovulación se lleva a cabo mediante la administración de dosis elevadas de gonadotropina menopáusica humana (GMH). La terapia progestacional posterior a la concepción y el monitoreo minucioso durante el período perinatal son sumamente importantes para que el embarazo llegue a término. En el presente artículo se informa el caso de una paciente que presentaba un cuadro similar al referido.

La paciente tenía 32 años y presentaba antecedentes de macroadenoma pituitario no funcionante diagnosticado 9 años atrás. Fue sometida a escisión transfrontal del tumor y radioterapia. Con posterioridad presentó hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonadotrófico y fue tratada con L-tiroxina. Debido a que decidió tener hijos fue sometida a una evaluación clínica que no arrojó resultados de gran importancia. Tras la inducción de la ovulación mediante la administración de GMH e inseminación intrauterina logró quedar embarazada. A las 8 semanas presentó un aborto espontáneo debido a la interrupción de la terapia progestacional. Luego de 3 meses se indujo nuevamente la ovulación mediante la administración de dosis crecientes de GMH; la terapia duró 16 días en total. Una vez que el folículo principal superó los 18 milímetros se administraron 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (GCH) por vía intramuscular.

Luego de la concepción, la paciente fue tratada con progesterona micronizada administrada por vía vaginal hasta las 12 semanas de gestación. Con el objetivo de mantener una concentración normal de tiroxina libre se administraron dosis de tiroxina de 150 y 200 µg diarios en el primer y tercer trimestre del embarazo, respectivamente. A las 33 semanas de gestación se desencadenó el trabajo de parto y, en consecuencia, la paciente presentó ruptura de membranas. El líquido amniótico tenía aspecto meconial. Tras la realización de una cesárea, la paciente dio a luz una niña de 2 000 g de peso cuya puntuación de Apgar fue 8. Luego de 8 meses, tanto la madre como la niña presentaban un buen estado de salud.

Los casos de embarazo e hipogonadismo hipogonadotrófico concomitante son infrecuentes, aunque se informaron gestaciones en mujeres con síndrome de Sheehan. También se comunicó un caso de embarazo gemelar con buena evolución en una paciente que presentaba panhipopituitarismo debido a la presencia de un germinoma supraselar. En el caso relatado en el presente artículo, la paciente presentaba hipopituitarismo parcial con compromiso de los ejes tiroideo y gonadal como secuela del tratamiento de un macroadenoma pituitario. En las mujeres que presentan hipogonadismo hipogonadotrófico de causa hipotalámica se administra hormona liberadora de gonadotropina en forma de pulsos. En cambio, las pacientes que presentan hipogonadismo de origen pituitario son tratadas con GMH para inducir la ovulación. Esta

hormona, a diferencia de la FSH recombinante, contiene FSH y LH, las cuales son necesarias para la maduración del folículo.

Dado que estas pacientes no poseen gonadotropinas endógenas, es necesario administrar dosis elevadas de estas hormonas durante un período prolongado con el objetivo de estimular el crecimiento folicular. En el caso informado fue necesario el tratamiento con dosis significativamente elevadas de gonadotropinas durante 16 días para que el folículo llegara al tamaño adecuado. En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, la inducción de la ovulación y la probabilidad de embarazo aumentarían significativamente mediante la administración combinada de hormona de crecimiento, GMH y GCH. Este tratamiento incrementa la actividad ovárica de IGF-1 e IGF-2.

La LH estimula al cuerpo lúteo para producir progesterona y, de este modo, preparar el endometrio para la implantación del óvulo fecundado. Normalmente, el embrión sintetiza GCH, hormona que reemplaza los efectos estimulantes del cuerpo lúteo. Debido a que la paciente presentaba un déficit de LH, ésta se administró en forma exógena durante la fase lútea. Luego de la concepción se suministró progesterona durante 12 semanas, momento en el cual dicha hormona comenzó a ser sintetizada adecuadamente por la placenta. El objetivo fue evitar la pérdida del embarazo.

La disminución de los niveles de progesterona debido al hipogonadismo hipogonadotrófico es una de las causas más frecuentes de interrupción del embarazo durante el primer trimestre de gestación. La progesterona puede ser administrada por vía intramuscular, oral o vaginal. Esta última vía de administración es útil en comparación con las restantes ya que se obtienen concentraciones uterinas elevadas de progesterona; no obstante, la administración intramuscular resulta en índices superiores de embarazo.

Durante el período prenatal es necesario monitorear la función tiroidea para mantener la concentración de tiroxina libre dentro del rango normal. Además, muchas pacientes con hipotiroidismo necesitan dosis elevadas de tiroxina para mantener el eutiroidismo durante el embarazo. Por último, el tratamiento inadecuado del hipotiroidismo se relaciona con abortos espontáneos y con la disminución del cociente intelectual del niño.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929024.htm

11 - Macroprolactinemia en Pacientes con Hiperprolactinemia. Incidencia e Importancia Clínica

Alfonso A, Rieniets K y Vigersky R

Endocrine Practice 12(3):275-280, May 2006

La hiperprolactinemia es la alteración más común del eje hipotálamo-hipofisario y constituye la manifestación más frecuente de los adenomas hipofisarios funcionales. El síntoma típico de la hiperprolactinemia es la galactorrea, pero puede haber síntomas más sutiles como consecuencia de la disfunción concomitante hipotalámico-hipofisaria, como infertilidad, disminución de la libido, impotencia y anormalidades menstruales.

Entre las numerosas causas de hiperprolactinemia, la macroprolactina es uno de los factores etiológicos menos considerados. La mayoría de la prolactina sérica se encuentra

en una forma monomérica, no glucosilada de 23 kD. En algunos casos, hay un predominio de la prolactina glucosilada de 25 kD que tiende a circular intravascularmente en agregados unidos a la IgG que superan los 100 kD que se denomina macroprolactina.

El significado clínico de la macroprolactinemia es controvertido. Se demostró actividad biológica *in vitro*; pero la actividad *in vivo* es variable. Algunos informes encontraron una asociación entre macroprolactinemia y galactorrea, irregularidades menstruales, infertilidad y disfunción eréctil; mientras que otros sugirieron que no provoca síntomas. La variabilidad en las manifestaciones clínicas de la macroprolactinemia puede estar relacionada con la cantidad de anticuerpos circulantes contra la prolactina o la fuerza de unión de la prolactina glucosilada y la IgG. La actividad biológica de la macroprolactina probablemente se deba a la capacidad para disociarse de la IgG intermitentemente.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y características clínicas de los pacientes con macroprolactinemia en la práctica endocrinológica de un centro médico de atención especializada de los EE.UU.

El diseño del estudio fue de tipo retrospectivo. De los 82 pacientes referidos al Servicio de Endocrinología entre junio de 2003 y agosto de 2004 para la evaluación de la hiperprolactinemia, se revisaron las historias clínicas de 40 personas (49%) en las que se midió la macroprolactina (niveles séricos totales de prolactina entre 21 y 293 ng/ml, media 83 ± 65). Se determinaron las características demográficas, los síntomas y la presencia o ausencia de alteraciones en las imágenes hipofisarias. Los niveles de prolactina se midieron mediante el inmunoensayo por electroquimioluminiscencia. El intervalo de referencia se estableció en 2.7 a 16.8 ng/ml para los hombres y en 3.9 a 29.5 ng/ml para las mujeres. La macroprolactina se determinó mediante la medición del nivel sérico de prolactina antes y después de la técnica de precipitación con polietilenglicol (PEG). Se definió macroprolactinemia al 50% o más de macroprolactina en el ensayo de precipitación con PEG.

En cuanto a la metodología estadística, el análisis se llevó a cabo mediante la prueba de la *t* de una cola. Los datos se presentaron como porcentajes y valores medios \pm error estándar de la media (SEM) a menos que se indicase lo contrario. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Veintidós de los 40 pacientes con hiperprolactinemia presentaron un aumento en la prolactina monomérica (edad 42 ± 13 años, 77% de sexo femenino) y 18 (45%) tuvieron macroprolactinemia (edad 44 ± 12 años, 50% de sexo femenino). Estos dos grupos fueron similares en cuanto a la edad, distribución por sexo y niveles séricos totales de prolactina. El porcentaje de macroprolactina fue significativamente más elevado en el grupo de macroprolactina con respecto al grupo de prolactina monomérica ($75 \pm 2.9\%$ versus $17 \pm 3\%$, $p < 0.001$). Todos, excepto dos pacientes en el grupo de macroprolactina, tuvieron niveles normales de prolactina monomérica (un hombre y una mujer, con 38 y 28 ng/ml, respectivamente). El hombre presentó imágenes normales de la hipófisis en la resonancia magnética nuclear (RMN); mientras que la mujer tuvo un microadenoma hipofisario de 6 mm.

En los hombres el síntoma más frecuente fue la disfunción eréctil y no hubo diferencias significativas entre los grupos (7/9, 78% en el grupo de macroprolactinemia y 3/5, 60% en el grupo de prolactina monomérica). En las mujeres el síntoma más común fue la irregularidad menstrual (5/9, 56% en el grupo de macroprolactina y 8/17, 47%), sin diferencias significativas entre los grupos. Otros síntomas fueron: galactorrea (1/9, 11% en el grupo de macroprolactina y 7/17, 41% en el grupo de prolactina monomérica), infertilidad (1/9, 11% en el grupo de macroprolactina y 4/17, 24% en el grupo de prolactina monomérica), rubefacción (1/9, 11% en el grupo de macroprolactina y 1/17, 6% en el grupo de prolactina monomérica), cefaleas (0 en el grupo de macroprolactina y 2/17, 12% en el grupo de prolactina monomérica) y

amenorrea (1/9, 11% en el grupo de macroprolactina y 0 en el grupo de prolactina monomérica).

Se realizó RMN de la hipófisis en 17 personas (89%) del grupo de macroprolactina y en 20 (91%) del grupo de prolactina monomérica. Hubo hallazgos anormales en la RMN en el 60% de los pacientes del grupo de prolactina monomérica y en el 44% del grupo de macroprolactina. En ambos grupos la alteración más frecuentemente encontrada en la RMN fue el microadenoma hipofisario (4/7, 57% en el grupo de macroprolactina y 8/12, 67% en el grupo de prolactina monomérica). Otros hallazgos menos frecuentes comprendieron: hipófisis prominente (2/7, 29% en el grupo de macroprolactina y 1/12, 8% en el grupo de prolactina monomérica), lóbulo anterior atrófico (1/7, 14% en el grupo de macroprolactina y 0 en el grupo de prolactina monomérica), hipófisis posterior parcialmente ectópica (0 en el grupo de macroprolactina y 1/12, 8% en el grupo de prolactina monomérica), silla vacía (0 en el grupo de macroprolactina y 1/12, 8% en el grupo de prolactina monomérica) y quiste aracnoideo (0 en el grupo de macroprolactina y 1/12, 8% en el grupo de prolactina monomérica).

El 50% de las personas con macroprolactinemia y el 27% de aquellas sólo con aumento en los niveles de prolactina monomérica no tuvieron otra explicación para sus síntomas y estos casos se consideraron como hiperprolactinemia idiopática. Aproximadamente el 40% de los pacientes en cada grupo fue tratado con agonistas de la dopamina. En el grupo de prolactina monomérica, el 50% de los individuos normalizó el nivel de prolactina con la terapia con agonistas de la dopamina, en comparación con el 28% del grupo de macroprolactina.

Comentan los autores que la prevalencia de hiperprolactinemia en adultos sanos se estima en 0.4%. En pacientes con hiperprolactinemia la prevalencia de macroprolactinemia oscila entre el 10% y el 46%. En este estudio, la prevalencia fue del 22%. En la población analizada se encontró un 45% de incidencia de macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia, pero no se pudo distinguir entre los grupos con macroprolactina y prolactina monomérica sobre la base de las características clínicas. En ambos grupos las irregularidades menstruales, la galactorrea y la infertilidad fueron los síntomas más comunes en las mujeres, así como la disfunción eréctil en los hombres.

El porcentaje de alteraciones en la RMN también fue similar en ambos grupos. El microadenoma hipofisario fue el hallazgo más común en ambos grupos y representó aproximadamente el 60% de las anomalías en la RMN. Recientemente se recomendó la pesquisa de rutina de macroprolactinemia en todos los pacientes con hiperprolactinemia debido a que la distinción entre macroprolactinemia e hiperprolactinemia verdadera no es posible sobre la base de las características clínicas solamente. Sin embargo, es motivo de preocupación que la presencia de macroglobulinemia en la pesquisa de rutina implique la no realización de más estudios, con el riesgo del retraso en el diagnóstico y tratamiento apropiados. Los síntomas de hiperprolactinemia no deben ser ignorados a pesar del hallazgo de macroprolactinemia debido a que a menudo coexisten otros factores etiológicos potencialmente reversibles.

Como limitaciones del ensayo señalan el escaso número de participantes, el diseño retrospectivo, la ausencia de un grupo control ajustado por edad y la posibilidad de un sesgo de selección.

En conclusión, en los pacientes con hiperprolactinemia con frecuencia se encuentra macroprolactinemia. Sin embargo, ni los síntomas ni los hallazgos en la RMN fueron útiles para predecir macroprolactinemia. Las personas con macroprolactinemia comúnmente tienen síntomas similares a los de aquellas con aumento en los niveles de prolactina monomérica solamente, aunque su importancia clínica no se ha dilucidado.

12 - Para Confirmar el Diagnóstico de Gastrinoma mediante el Dosaje de Gastrina Plasmática es Necesario Suspender la Administración de Antiácidos

Dhillon W, Jayasena C, Lewis C y colaboradores

Annals of Clinical Biochemistry 43(2):153-155, Mar 2006

Los gastrinomas son tumores endocrinos que secretan gastrina y, en consecuencia, estimulan la secreción ácida gástrica. Los individuos que los padecen presentan el síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por dispepsia, diarrea, dolor abdominal, perforación y hemorragia gastrointestinal. Con el objetivo de aliviar los síntomas, los pacientes reciben inhibidores de la bomba de protones (IBP) y otros agentes como los antagonistas de los receptores histamínicos tipo 2 (H2). No obstante, estas drogas aumentan los niveles plasmáticos de gastrina debido al cese de la inhibición normal de su secreción, ocasionado por el descenso de la acidez gástrica.

El diagnóstico de gastrinoma se efectúa sobre la base del aumento de los niveles plasmáticos de gastrina en ayunas. Antes de la medición de la concentración plasmática de gastrina, los pacientes no deben tomar IBP, H2 u otro antiácido durante 2 semanas, 3 días y 1 día, respectivamente. La administración de estos fármacos puede ocasionar hipergastrinemia y aumento de la secreción ácida gástrica y del riesgo de perforación y hemorragia gastrointestinal.

Los niveles plasmáticos normales de gastrina en ayunas correspondientes a los pacientes tratados con IBP o H2 que no presentan un gastrinoma aún no se conocen. Tampoco existen comparaciones sobre los niveles de gastrina entre los pacientes con gastrinoma tratados con IBP o H2 y aquellos que no reciben tratamiento. Sin embargo, establecer un rango de referencia sería útil para corroborar el diagnóstico de gastrinoma sin necesidad de interrumpir el tratamiento con IBP o H2, lo cual disminuiría el riesgo de perforación intestinal.

Se informó que luego del tratamiento a largo plazo con omeprazol o lanzoprazol los niveles de gastrina serían menores de 200 pg/ml, en tanto que los niveles normales en pacientes no tratados con IBP serían menores de 105 pg/ml. En otro estudio se halló que raramente se observan niveles de gastrina superiores a 250 pmol/l durante la terapia con IBP, excepto en pacientes con insuficiencia renal crónica, síndrome de intestino corto y gastrinoma.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las posibles diferencias en los niveles plasmáticos de gastrina en ayunas entre los pacientes tratados con IBP o H2 que presentan un gastrinoma y los que reciben el mismo tratamiento pero no presentan el tumor.

Participaron 90 pacientes que habían sido sometidos a determinaciones de los niveles plasmáticos de gastrina durante su tratamiento. Seis de ellos fueron excluidos debido a que presentaban aclorhidria o anemia perniciosa, condiciones que aumentan los niveles plasmáticos de gastrina en ayunas. Luego de la evaluación clínica, los participantes fueron divididos en cuatro grupos. El primero de ellos estuvo integrado por 14 pacientes de 69 ± 3.3 años que solamente presentaban síntomas de dispepsia, recibían tratamiento con IBP o H2 y presentaban un nivel plasmático de gastrina de 204 ± 30 pmol/l. En el segundo grupo se incluyeron 46 pacientes de 47 ± 2.9 años que solamente presentaban síntomas de dispepsia y no recibían tratamiento con IBP o H2. El nivel plasmático de gastrina era 9 ± 2 pmol/l. El tercer grupo estuvo integrado por 10 pacientes de 45 ± 2.9 años con diagnóstico de gastrinoma que recibían IBP o H2 cuyo nivel plasmático de gastrina era 298 ± 33 pmol/l. En el último de los grupos se incluyeron 14 pacientes de 47 ± 3.9 años con diagnóstico de gastrinoma que no recibían IBP o H2 y cuyo nivel plasmático de gastrina era 193 ± 30 pmol/l. Los dos primeros conformaron el grupo de referencia.


En cuanto a los pacientes que integraban el grupo de referencia y no tomaban IBP o H2, la concentración plasmática de gastrina en ayunas fue 9 ± 2 pmol/l. Dicha concentración resultó significativamente inferior en comparación con los tres grupos restantes. No se hallaron diferencias significativas en la concentración plasmática de gastrina en ayunas entre los integrantes del grupo de referencia tratados con IBP o H2 y los pacientes con gastrinoma que no recibían dicho tratamiento.

Los pacientes con gastrinoma tratados con IBP o H2 presentaron concentraciones plasmáticas de gastrina en ayunas significativamente elevadas en comparación con los integrantes del grupo de referencia que recibían un tratamiento similar y con los pacientes con gastrinoma que no lo recibían. Si bien las diferencias halladas entre los pacientes con gastrinoma tratados con IBP o H2 y los integrantes del grupo de referencia que recibían el mismo tratamiento fueron significativas, los resultados correspondientes a ambos grupos se superpusieron considerablemente.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la existencia de diferencias en la concentración de gastrina en ayunas entre el grupo de referencia y los pacientes con gastrinoma tratados con IBP o H2. Entre los integrantes del grupo de referencia, aquellos que recibían dicho tratamiento presentaron niveles de gastrina 22 veces más elevados en comparación con los que no lo recibían. En cuanto a los pacientes con gastrinoma, aquellos tratados con IBP o H2 presentaron concentraciones de gastrina en ayunas significativamente superiores en comparación con los demás grupos. Esto se debería al aumento de la secreción de gastrina por parte del gastrinoma y a la falta de inhibición de dicha secreción debido al tratamiento con IBP o H2.

Se detectó una diferencia significativa en el nivel plasmático de gastrina en ayunas entre los pacientes con gastrinoma tratados con IBP o H2 y los integrantes del grupo control que recibían dichas drogas. No obstante, debido a que los resultados de ambos grupos se superpusieron considerablemente, no sería adecuado utilizar la medición de la concentración plasmática de gastrina para diagnosticar la presencia de un gastrinoma en un paciente en particular.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, en pacientes que presentan síntomas compatibles con la presencia de un gastrinoma, la concentración plasmática de gastrina en ayunas solamente puede ser utilizada para confirmar el diagnóstico una vez interrumpido el tratamiento con IBP o H2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929019.htm

13 - Utilidad del Tratamiento con Hormona del Crecimiento en Adultos con Hipopituitarismo

Koltowska-Hägström M, Mattsson A, Monson J y colaboradores

European Journal of Endocrinology 155(1):109-119, Jul 2006

La calidad de vida en los pacientes con hipopituitarismo y déficit de hormona del crecimiento está habitualmente deteriorada por la presencia de síntomas como pérdida de la energía, baja autoestima, mala memoria, dificultades en la concentración, insatisfacción con la imagen corporal e impotencia sexual. Varios trabajos clínicos informaron que en estos pacientes el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento era capaz de revertir estos síntomas y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados hasta la fecha ofrecen resultados controvertidos.

El objetivo del presente estudio fue determinar si el tratamiento a largo plazo con hormona del crecimiento es

capaz de revertir el deterioro en la calidad de vida de adultos con hipopituitarismo y déficit de esta hormona. En caso de que los pacientes mejoraran su calidad de vida, se analizaban aspectos específicos de la mejoría.

Para medir la calidad de vida se utilizó un cuestionario específicamente diseñado en el Hospital Christie de Manchester, Reino Unido. Los participantes (tanto población general como pacientes afectados por la enfermedad) debían responder por sí o por no una serie de 25 preguntas que indagaban sobre diversas áreas que evalúan la calidad de vida. Básicamente, el cuestionario considera cinco ítem: memoria y concentración, vitalidad, labilidad emocional, aislamiento social y autoestima. Un puntaje elevado denotaba mala calidad de vida. Se obtuvieron resultados de muestras poblacionales de España (n = 868), Inglaterra y Gales (n = 892), Países Bajos (n = 1 038) y Suecia (n = 1 682) y se los comparó con los resultados de pacientes afectados por la enfermedad en cada uno de estos países: España (n = 197), Inglaterra y Gales (n = 758), Países Bajos (n = 247) y Suecia (n = 484). Los datos de los pacientes afectados por la enfermedad se obtuvieron de la base de datos KIMS, que a partir de 1994 agrupa los pacientes adultos con hipopituitarismo y déficit de hormona del crecimiento que reciben tratamiento sustitutivo con esta última. Esta es una base de datos internacional con más de 11 000 pacientes que se emplea para monitorizar la seguridad y la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo.

La duración del seguimiento fue distinta según el país considerado: 4 años en España, 6 en Holanda, 7 en Inglaterra y Gales y 8 años en Suecia.

Se utilizó el software SAS 8.2 de modelos lineales generales para los análisis transversales y longitudinales.

En cada país se midió el índice de respuesta al cuestionario, la edad promedio de los participantes y el puntaje del cuestionario sobre calidad de vida.

En Inglaterra y Gales el índice de respuesta global fue de 84%, la edad promedio de los participantes 52.8 años y el puntaje global promedio del cuestionario de calidad de vida 6.7. En los Países Bajos, la tasa de respuesta global fue 77%, la edad promedio 47.3 años y el puntaje global promedio 4.9. En España, los resultados fueron los siguientes: 55%, 46.3 años y 5.7 puntos. Finalmente, en Suecia, fue 65%, 48.3 años y 3.5, en igual orden.

Todos los pacientes tenían déficit grave de hormona del crecimiento, confirmado por pruebas de estimulación, y jamás habían recibido tratamiento antes de entrar en el registro KIMS. Si los pacientes presentaban otras deficiencias hormonales recibían tratamiento sustitutivo específico. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, artritis y diabetes.

Al ingreso, todos presentaban deterioro significativo en su calidad de vida, lo que se correspondía con un puntaje del cuestionario de calidad de vida elevado. Si bien en todos los países las diferencias en los resultados de este cuestionario entre la población general y la población enferma fue notoria, la diferencia más importante se observó en Inglaterra y Gales. Allí, el puntaje en la población general fue 6.7 mientras que en los enfermos fue 15.8. En los otros países la relación fue: España 5.7 vs. 12.1, Países Bajos 4.9 vs. 9.9 y Suecia 3.5 vs. 8.1.

Entre la población enferma hubo diferencia significativa en el puntaje promedio entre los sexos, las mujeres presentaron los peores resultados: promedio en hombres 11.0, y en mujeres, 13.2, $p > 0.0001$.

En la población enferma que comenzó a tratarse con hormona del crecimiento el puntaje mejoró sustancialmente durante el primer año en todos los países y luego siguió mejorando en forma menos acentuada. En cuanto a los cinco ítem principales del cuestionario sobre calidad de vida, todos mejoraron con el tratamiento. Al inicio, el más afectado por la enfermedad fue concentración y memoria. Le seguían en orden de importancia: fatiga, autoestima, labilidad emocional y aislamiento social. Los menos afectados mejoraron más rápidamente, mientras que concentración y memoria fue el que más demoró en mejorar.

El estudio demostró que en adultos con hipopituitarismo y déficit de hormona del crecimiento el tratamiento sustitutivo de largo plazo con esta hormona mejora todos los ítem de calidad de vida evaluados, en la misma forma y en todos los países por igual.

La magnitud de la mejoría fue más notable en los primeros doce meses de tratamiento. Luego el puntaje mejoró pero de manera más gradual, lo que les permitió alcanzar niveles de satisfacción en calidad de vida cercanos a los de la población general. Esto último se pudo observar sobre todo en los países donde el seguimiento fue más prolongado, como Inglaterra y Gales. Con excepción de España, todos los datos poblacionales fueron suministrados por organizaciones especializadas que recogieron información de individuos sanos de distintas áreas geográficas dentro de cada país, por lo que las muestras poblacionales se pueden considerar representativas de la población general.

La población enferma de los cuatro países considerados tuvo características similares y comparables. Los resultados favorables obtenidos se mantuvieron incluso cuando se ajustó por factores de confusión como sexo, edad, presencia de comorbilidades. El estudio encontró resultados positivos en el tratamiento hormonal sustitutivo y se diferencia de otros estudios previos.

Malik y col. realizaron un estudio que comparó el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento (en promedio 3 años) en 85 pacientes adultos con déficit de esta hormona con 83 individuos sanos (grupo control) ajustados por sexo y edad. Al término del seguimiento informaron que muchos aspectos de la calidad de vida (energía, autoestima, ansiedad, depresión) continuaban significativamente afectados, sin mostrar mejoría.

Si bien estos hallazgos contradicen los resultados del presente estudio, los autores consideran que existen marcadas diferencias entre los estudios que pueden explicar las divergencias. En el trabajo de Malik y col. los pacientes enfermos conformaban una cohorte más pequeña (85 vs. 1 686), tenían mayor incidencia de craneofaringiomas (15% vs. 8%) y la duración del seguimiento no fue tan prolongada. Además, los controles sanos tuvieron un puntaje promedio en el cuestionario sobre calidad de vida menor, lo que ampliaba las diferencias entre los grupos. La concurrencia de todos estos factores pudo alterar la detección de mejoría por falta de seguimiento adecuado, por la presencia de un número insuficiente de pacientes o por tratarse de pacientes más graves y controles más sanos.

De los cinco ítem principales del cuestionario sobre calidad de vida, los más afectados antes de comenzar el tratamiento fueron atención, memoria y vitalidad. El aislamiento social fue el menos alterado. El patrón de respuesta al tratamiento fue inverso: los aspectos menos afectados (aislamiento social, labilidad emocional y autoestima) mejoraron antes. A pesar de la significativa mejoría, la memoria y la vitalidad no se recuperaron tanto como para alcanzar los niveles de la población general. Pero los autores enfatizan que los resultados surgieron de una prueba subjetiva (la respuesta individual a un cuestionario). Sugieren que si se hubiesen utilizado pruebas de evaluación más objetivas tanto para la memoria (pruebas de reconocimiento de tareas de aprendizaje asociadas) como para la vitalidad (pruebas de ejercicio en cinta sin fin) los resultados podrían haber sido mejor estimados.

Los autores concluyen que en pacientes adultos con hipopituitarismo y déficit de hormona del crecimiento el tratamiento sustitutivo a largo plazo con esta hormona promovió una mejoría significativa y sostenida en todos los aspectos de calidad de vida considerados.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat050/06929020.htm

14 - Métodos Diagnósticos para el Síndrome de ACTH Ectópica por Carcinoide de Timo

Wang W, Ye L, Bi Y y colaboradores

Journal of Endocrinological Investigation 29(4):293-297, Abr 2006

Del 10% al 20% de los casos de síndrome de Cushing se deben al síndrome de adrenocorticotrofina (ACTH) ectópica (SEA) provocado por tumores no hipofisarios secretores de la hormona. Las principales causas incluyen, en primer lugar, el cáncer de pulmón de células pequeñas (45%) seguido del carcinoide del timo (15%), carcinoide bronquial (15%), carcinoma de los islotes (10%) y feocromocitoma (2%).

En ocasiones resulta difícil distinguir entre la enfermedad de Cushing y el SEA, y más difícil aún, localizar el origen de los tumores, especialmente aquellos ocultos de pequeño tamaño, lento crecimiento y benignos.

Los autores presentan a continuación 6 casos clínicos sobre SEA observados desde 1994 en un Hospital de Shanghai junto con una revisión de la literatura médica al respecto.

Caso 1. Mujer de 40 años con facies de luna llena, hiperpigmentación, acné, hirsutismo y trastornos menstruales. Presentaba elevación del cortisol libre urinario y plasmático (U y P), niveles plasmáticos normales de ACTH y desaparición del ritmo circadiano del cortisol. No mostró supresión de cortisol o ACTH en la prueba de supresión con dexametasona (PSD). En la tomografía computarizada (TC) se observaba un microadenoma hipofisario e hipertrofia suprarrenal bilateral. La histología de la hipófisis no mostró adenoma secretor de ACTH. Los síntomas empeoraron, con hipopotasemia y alcalosis, y sólo mejoraron luego de la adrenalectomía bilateral. A los tres años de su primera consulta, la paciente comenzó con tos intensa y presentó elevación de ACTH en plasma (400 ng/l). La TC de tórax mostró una masa redondeada en el sector izquierdo y ensanchamiento mediastínico. Se realizó el diagnóstico de SEA. El tumor extirpado medía 16 x 12 x 9 cm y por histología era un carcinoide de timo con tinción positiva para neuroenolasa específica (NSE) y ACTH. La paciente falleció por recurrencia y metástasis 24 meses después.

Caso 2. Hombre de 30 años que consultó por fatiga, polidipsia, polifagia, edema, hiperpigmentación, hirsutismo, acné y pérdida de peso progresiva. Presentaba hipopotasemia, ACTH sérica normal, elevación del cortisol libre U y P, desaparición del ritmo circadiano de cortisol y ausencia de supresión de este último y de ACTH con 8 mg de dexametasona. En la TC presentaba hipertrofia suprarrenal bilateral, con predominio izquierdo e hipófisis normal. Se le realizó adrenalectomía izquierda seguida de radiación externa. La histología reveló hiperplasia suprarrenal nodular con proliferación de la zona fascicular. Dos años más tarde presentó recurrencia de la hipopotasemia, intolerancia a la glucosa (IG), elevación del cortisol libre U y P y desaparición del ritmo circadiano de cortisol con niveles plasmáticos de ACTH > 200 ng/l y falta de supresión en la PSD. En la TC se observaba una masa de 2 x 5 cm en el mediastino anterior, leve hipertrofia suprarrenal derecha e hipófisis normal. Se extirpó el tumor mediastínico que resultó ser un carcinoide tímico con tinción positiva para ACTH y NSE. Presentó una recaída 3 años más tarde, pero se encuentra bien luego de la segunda resección.

Caso 3. Hombre de 36 años con síndrome de Cushing típico con elevación del cortisol libre U (547 µg/d) y P (59 µg/d), desaparición del ritmo circadiano del cortisol plasmático, falta de supresión en la PSD y elevación plasmática de ACTH (110 ng/l). La TC mostró hipófisis y suprarrenales normales y una masa en el mediastino anterior que fue resecada, un carcinoide de timo con metástasis ganglionares alrededor de la vena innominada izquierda, positivo para la tinción de ACTH y NSE.

Caso 4. Paciente de sexo femenino de 35 años con edema en miembros inferiores, trastornos menstruales, hipertensión leve y hábito cushingóide. Los estudios sugirieron SEA.

Presentaba un tumor en el mediastino anterior y superior izquierdo: carcinoide tímico con tinción positiva para ACTH y NSE. Un año y medio luego de la cirugía presentó una recurrencia. Luego de la segunda resección evolucionó favorablemente.

Caso 5. Hombre de 22 años que consultó por aumento de peso con facies de luna llena, acné e hirsutismo. Presentaba elevación del cortisol libre U (945 µg/d) y P (54.3 µg/d) y ausencia de supresión en la PSD. La TC mostró un microadenoma hipofisario que fue extirpado por vía transesfenoidal. Presentaba tinción positiva para prolactina (PRL), FSH, LH, TSH, GH y tinción negativa para ACTH. Los síntomas persistieron y más tarde se observó ensanchamiento del mediastino superior en la radiografía de tórax. La masa fue resecada. Era un carcinoide de timo con tinción positiva para ACTH y NSE.

Caso 6. Paciente de sexo masculino de 44 años que consultó por hiperpigmentación y edema en ambas piernas. Presentaba facies de luna llena, acné y edema también en los párpados, aumento del cortisol libre U y P y de ACTH en plasma, ausencia de supresión en la PSD, hipopotasemia, alcalosis y diabetes tipo 2. En la TC, la hipófisis y glándulas suprarrenales eran normales pero se observaba una importante masa mediastínica, que se trató de un carcinoide de timo con tinción positiva para ACTH y NSE.

Los 6 casos de SEA ocurrieron en 4 hombres y 2 mujeres con edades comprendidas entre 22 y 40 años. Todos los pacientes presentaban hábito cushingóide y características de la secreción ectópica de ACTH como hiperpigmentación y debilidad y 4 de ellos tenían edema y proteinuria.

El tiempo promedio transcurrido entre la consulta inicial y la localización de los tumores fue de 22 meses.

Todos los pacientes presentaban hipopotasemia, con una concentración promedio de potasio plasmático de 2.29 mmol/l. Los niveles promedio de cortisol libre fueron 107.08 µg/l a las 8 de la mañana para el P y 1 177.13 µg/24 h para el U.

En estadios tempranos la concentración plasmática de ACTH no se encontraba anormalmente elevada. No obstante, posteriormente presentó una elevación repentina hasta un valor promedio en plasma de 448.3 ng/l.

En ninguno de los 6 pacientes hubo supresión en la PSD y todos mostraron masas en el mediastino medio en la TC de tórax. Sólo 2 sujetos presentaron hipertrofia suprarrenal bilateral.

Tres pacientes tenían microadenomas hipofisarios, 2 de los cuales fueron sometidos a hipofisectomía transesfenoidal. Los microadenomas presentaron tinción positiva para PRL, FSH, LH, TSH y GH, pero no para ACTH. A dos individuos se les realizó adrenalectomía; los resultados de la anatomía patológica mostraron hipertrofia de la corteza con proliferación de la zona fascicular.

Todos los tumores mediastínicos eran carcinoides de timo con tinción positiva para ACTH y NSE. Uno de los pacientes falleció y 4 sobrevivieron. La recurrencia tuvo lugar 2 años más tarde en el caso 1 y las metástasis ocurrieron 4 años más tarde en el caso 2.

El diagnóstico del síndrome de secreción ectópica de ACTH depende de la identificación de hipercortisolismo dependiente de corticotrofina, secreción automática de corticotrofina y la localización tumoral.

A pesar de los avances, el diagnóstico aún constituye un desafío, especialmente en los casos de tumores ocultos, incluido el carcinoide de timo.

En esta serie de pacientes el inicio de los síntomas fue más lento, sin diferencias con lo observado en sujetos con enfermedad de Cushing hipofisaria. En 2 de los casos se realizó hipofisectomía transesfenoidal, y en 3, adrenalectomía. Además, los pacientes mostraron mayor incidencia de pigmentación e hipopotasemia en comparación con otros síndromes de Cushing por ACTH. En todos los casos se presentó acné, hiperpigmentación, hipopotasemia, alcalosis e IG. El edema y la proteinuria observados en 4 pacientes sugirieron secreción ectópica de ACTH. Debido a que existe superposición entre la enfermedad de Cushing y el síndrome

de ACTH ectópica, la determinación plasmática de la hormona no resultó de utilidad para el diagnóstico diferencial temprano. En tanto, la PSD es fundamental. Los 6 pacientes aquí presentados no mostraron supresión en dicha prueba.

El muestreo del seno petroso inferior (MSPI) tiene un 95% de sensibilidad para distinguir entre enfermedad de Cushing y síndrome de ACTH ectópica, la cual se eleva al 100% luego de la estimulación con CRH. No obstante, se asocia con riesgo de complicaciones como cualquier procedimiento invasivo.

Otra dificultad es la localización de los tumores. La resonancia magnética nuclear permite identificar entre 51% y 70% de los microadenomas secretores de corticotrofina. Sin embargo, esta técnica no es específica ya que 10% de las personas sanas presentan anomalías estructurales que semejan adenomas hipofisarios.


El centellograma con octreotide –que permite identificar receptores tipo 2SS, presentes en la mayoría de los tumores neuroendocrinos– no ofrece mayor sensibilidad que las técnicas de imágenes convencionales.

La utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para localizar carcinoides productores de ACTH ectópica es controvertida. Los pacientes con tumores carcinoides suelen presentar PET negativa debido al menor metabolismo de la glucosa en comparación con los tumores malignos. Por ello, se utiliza sólo ante la imposibilidad de detectar el tumor mediante TC, resonancia magnética nuclear y centellograma con octreotide.

Para el seguimiento se sugieren radiografías y TC, debido a su conveniencia y bajo precio. Los métodos de diagnóstico por imágenes para visualizar el tórax son fundamentales para localizar tumores secretores de ACTH y tumores torácicos productores del síndrome de ACTH ectópica.

El muestreo venoso selectivo para detectar la probable fuente de secreción ectópica de corticotrofina puede aportar información adicional respecto de la localización tumoral. En 3 de los pacientes se tomaron muestras de sangre de la vena braquiocefálica y de las venas cava superior e inferior mediante cateterización para la medición de ACTH. La concentración plasmática de esta hormona resultó mayor en la vena cava superior lo cual indicó la existencia de un tumor secretor de ACTH en el mediastino anterior y superior. No obstante, éste es un estudio invasivo y se han informado resultados falsos negativos.

Entonces, debería realizarse radiografía de tórax a los pacientes con manifestaciones típicas del síndrome de Cushing con hiperpigmentación, hipopotasemia, edema y proteinuria para descartar tumores secretores de ACTH ectópica. En aquellos con radiografía normal y cuyos análisis bioquímicos no sugieran adenoma hipofisario y suprarrenal, la realización de una TC puede mostrar tumores < 1 cm de diámetro. La medición de la ACTH plasmática en diferentes sitios puede ayudar al diagnóstico temprano de síndrome de ACTH ectópica y evitar cirugías innecesarias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929021.htm

15 - Analizan la Relación entre la Hormona Liberadora de Tirotropina y Trastornos del Eje Hipotalámico-Hipofisario

Darzy K y Shalet S

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
90(12):6490-6497, Dic 2005

La prevalencia de hipotiroidismo central inducido por radiación continúa siendo baja (3% a 6%) luego de la radioterapia convencional de 30 a 45 Gy para los tumores cerebrales extrahipofisarios y prácticamente no es informada

luego de la irradiación craneana profiláctica de 18 a 24 Gy o de la irradiación corporal total. Por el contrario, la prevalencia aumenta en forma muy notable en los pacientes irradiados por tumores hipofisarios y luego de los esquemas de irradiación más intensos.

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo central manifiesto presentan disminución de la descarga nocturna de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y respuesta anormal de la TSH a la estimulación con hormona liberadora de tirotropina (TRH). Por lo tanto, se afirma que el empleo de esas pruebas dinámicas puede no ser suficiente para diagnosticar el llamado hipotiroidismo central oculto en una cantidad importante de sobrevivientes de cáncer irradiados, los que hubieran sido de otra manera considerados eutiroideos si se toman como base los valores de TSH y de tiroxina (T_4) libre normales.

Se consideró también que la irradiación del eje hipotalámico-hipofisario puede afectar la secreción de TSH aun antes de la aparición de anomalías en la secreción de hormona de crecimiento (GH), una visión contraria a la opinión generalmente aceptada de que el eje de la GH es el más radiosensible, y que la deficiencia de GH inducida por la radiación frecuentemente evoluciona en forma aislada. Sin embargo, la evaluación cuidadosa del diseño de los estudios y de los métodos analíticos empleados plantea interrogantes acerca de la certidumbre de esas conclusiones.

Los 37 pacientes incluidos en el ensayo formaban parte de una cohorte de estudio más amplia, y todos tenían antecedentes de irradiación cerebral focal o total que incluía el eje hipotalámico-hipofisario, debido a la presencia de leucemia o tumores de cerebro. Se incluyeron además 33 controles normales compatibilizados. Todos los individuos presentaban valores de T_4 y de TSH dentro de la gama normal.

Entre los 37 pacientes, 28 habían recibido la irradiación durante la infancia y los 9 restantes a una edad media de 26.8 años. En conjunto, los individuos fueron estudiados a una media de 11.5 años luego de la irradiación.

Se analizaron las respuestas absolutas y relativas para la prueba de la TRH. La descarga máxima de TSH se definió como el porcentaje de incremento en el pico más elevado de TSH en el período de 24 horas luego del nivel más bajo en el mismo tiempo.

Casi todos los individuos mostraron variaciones diurnas definidas en el perfil de concentración de la TSH; fue notoria una descarga de TSH en esos pacientes, si bien el momento del pico y de los niveles más bajos de TSH influyeron enormemente en su magnitud.

La descarga nocturna de TSH fue menor que la descarga máxima en 27 de 35 pacientes y en 28 de 33 controles normales. De los 27 pacientes y los 28 controles que tuvieron una descarga nocturna de TSH más baja, los valores de 6 pacientes y 8 controles en realidad cayeron por debajo del 50%, entre los cuales 4 sujetos normales y 1 paciente presentaron valores negativos que indicaron la ausencia de descarga nocturna de TSH.

El perfil medio de TSH, y las respuestas basales y absolutas de TSH a la prueba de la TRH fueron significativamente más elevados en los pacientes.

Los pacientes y los individuos sanos tuvieron similar distribución de T_4 libre; los pacientes con valores normales de GH tuvieron una descarga máxima de TSH similar a la de los sujetos normales, mientras que los que presentaban deficiencia o insuficiencia de GH tuvieron descargas máximas significativamente menores.

Tradicionalmente, la prueba de la TRH había sido utilizada para detectar las anomalías en la secreción de TSH que podían revelar la presencia de hipotiroidismo central. Sin embargo, esa prueba frecuentemente es normal incluso en presencia de hipotiroidismo secundario manifiesto. Por lo tanto, fue cuestionada su sensibilidad y se consideró más confiable la determinación de vías más fisiológicas para la evaluación de la secreción de TSH, tal como su descarga

nocturna. Si bien la falta de descarga nocturna de TSH había sido considerada característica del hipotiroidismo central manifiesto, se demostró su persistencia en algunos pacientes con hipotiroidismo secundario diagnosticado, y su ausencia en individuos con trastornos no tiroideos y también durante el ayuno.

Los pacientes eutiroideos con irradiación craneana presentaron valores basales y postestimulación incrementados para la TSH, en comparación con los sujetos normales. Este hecho se asocia con leve disminución de la amplitud de la descarga máxima de TSH, y anomalías leves de la TSH en respuesta a la estimulación con TRH debido a distintos factores.

La aparente falta o reducción de la descarga nocturna de TSH puede ser el resultado de un desplazamiento fisiológico del momento del pico o del valor mínimo de la TSH, sin ausencia concomitante de la variación diurna. Este hecho es una adaptación normal del eje hipotalámico-hipofisario a los factores medioambientales, y no refleja la presencia de disfunción en dicho eje. La elevada frecuencia de esas anomalías, en comparación con el muy bajo índice de hipotiroidismo secundario manifiesto luego de prolongados períodos de seguimiento posirradiación, sugiere que son leves y que no reflejan necesariamente la presencia de lesiones progresivas genuinas o de disfunción significativa del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo.

En este contexto, concluyen los autores, el empleo del término hipotiroidismo central oculto resulta inadecuado y equivoco.

 + Información adicional en www.siicSalud.com/dato/dat050/06929022.htm

16 - Utilización de la Cromogranina A en el Feocromocitoma

Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F y colaboradores

Clinical Endocrinology 65(3):287-293, Sep 2006

La cromogranina A (CgA) es una glicoproteína secretoria ácida, hidrosoluble perteneciente a la familia de las graninas, almacenada en la matriz de los gránulos secretorios de los sistemas nervioso, neuroendocrino y endocrino. Las graninas son importantes en la formación de gránulos secretorios y en la fijación de hormonas en las células neuroendocrinas; también actúan como prohormonas. Las cromograninas se encuentran principalmente dentro de la médula suprarrenal y la demostración inmunohistoquímica de CgA en un tumor suprarrenal es altamente sugestiva de feocromocitoma.

Los niveles plasmáticos de CgA son marcadores precisos de tumores neuroendocrinos; en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma se detectaron niveles elevados de CgA.

Los objetivos de los autores fueron: evaluar la CgA como herramienta diagnóstica del feocromocitoma; valorar la posible correlación entre la CgA con las catecolaminas urinarias y sus metabolitos, y analizar el papel de la CgA como marcador de curación luego de la cirugía.

Fueron evaluados 21 pacientes consecutivos con diagnóstico inicial de feocromocitoma o que presentaron una recaída luego de 2 a 11 años de tratamiento quirúrgico entre 2000 y 2004. La confirmación diagnóstica fue por biopsia en todos los pacientes excepto uno, en quien el diagnóstico fue por imágenes. En siete pacientes el diagnóstico fue incidental. Dos de ellos tuvieron feocromocitoma maligno; uno albergó un feocromocitoma extraadrenal; dos evolucionaron a insuficiencia renal luego de la cirugía. En todos se efectuó al menos una determinación de CgA plasmática.

Para evaluar la especificidad de los parámetros hormonales se incluyeron 20 controles que habían sido derivados para su

evaluación por los autores con diagnóstico de incidentaloma suprarrenal o síntomas sugerentes de feocromocitoma. Se les realizaron determinaciones urinarias de catecolaminas y CgA para desechar el diagnóstico de feocromocitoma. Ninguno de los controles tenía antecedentes de insuficiencia hepática, renal ni cardíaca ni estaba usando inhibidores de la bomba de protones.

Los resultados se informaron como el promedio \pm desvío estándar (SD). Se calcularon la sensibilidad y la especificidad de la CgA, adrenalina, metanefrinas y normetanefrinas. También se midieron los índices de probabilidad positivos y negativos. Para cada hormona se calcularon los valores de la curva de eficacia diagnóstica, entre 0 y 1; el valor de 0.5 significaba que la prueba no era mejor que la casualidad.

El 82% y el 77% de los pacientes presentaron niveles urinarios elevados de adrenalina y noradrenalina, respectivamente. Un alto porcentaje también mostró niveles elevados de metanefrina y normetanefrina. Ninguno de los pacientes tuvo una excreción urinaria normal de metanefrina ni de normetanefrina. Por lo tanto, la combinación de ambos métodos tuvo una sensibilidad del 100% para detectar feocromocitoma.

Los niveles posoperatorios de las catecolaminas se normalizaron en el 82% de los casos, mientras que un 18% persistió con niveles elevados de las catecolaminas urinarias y sus metabolitos.

El 91% de los pacientes tuvo niveles elevados de CgA. El resto presentó niveles elevados de catecolaminas y sus metabolitos. Cuando se combinaron los resultados de la CgA y de las catecolaminas urinarias, la sensibilidad para diagnosticar feocromocitoma llegó al 100%. El 70.5% de los pacientes normalizaron los valores de CgA en el posoperatorio. Si bien el resto de los pacientes no normalizó los valores, éstos estuvieron por debajo de los niveles iniciales.

El 35% de los pacientes mostró una discordancia entre los resultados de la CgA y de las catecolaminas urinarias. La mitad de éstos tuvieron niveles normales de catecolaminas urinarias y patológicos de CgA, atribuibles a la insuficiencia renal. Dos de los pacientes normalizaron los valores de CgA al recuperar la función renal.

Los niveles de CgA y la excreción urinaria de los metabolitos de las catecolaminas tuvieron una correlación positiva con el tamaño de las lesiones. También se observó una correlación entre la concentración de CgA y la excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina.

Ninguno de los controles tuvo niveles elevados de catecolaminas urinarias. Un paciente con un incidentaloma suprarrenal tuvo excreción aumentada de normetanefrina y otro con una metástasis suprarrenal presentó un nivel de CgA levemente superior al normal.

La CgA es útil en la detección de feocromocitoma, con una sensibilidad del 91% y una sensibilidad equiparable a las de las catecolaminas urinarias y sus metabolitos tomados por separado.

La metanefrina plasmática fraccionada es sumamente sensible para detectar feocromocitoma. Sin embargo, no está disponible mundialmente. Por su parte, las determinaciones de CgA y de las catecolaminas urinarias son utilizadas por la mayoría de los laboratorios.

Los autores encontraron que el uso combinado de CgA y catecolaminas urinarias aumenta al 100% la sensibilidad para detectar feocromocitoma. Por su parte, el uso de metanefrina y normetanefrina urinarias también tiene una sensibilidad del 100%. Por lo tanto, cualesquiera de estas combinaciones diagnósticas pueden ser utilizadas por los médicos de acuerdo con sus disponibilidades y presupuesto.

El papel de la CgA para diferenciar los tumores benignos de los malignos es controvertido. En este trabajo se encontró una superposición en los niveles de CgA para diferenciar feocromocitomas benignos y malignos. Los autores confirmaron que los niveles de CgA se correlacionaron con el tamaño de los tumores. Sin embargo, no piensan que esta determinación reemplace la valiosa información acerca de la extensión y tamaño del tumor brindada por la radiología.

La normalización de los valores de CgA luego de la cirugía no se observó en todos los pacientes. Esto puede ser explicado, en parte, por la insuficiencia renal que presentaron algunos de ellos. Otra explicación probable es la utilización de un método basado en anticuerpos policlonales dirigidos a la terminal C de la CgA que mide diferentes formas moleculares y péptidos de degradación de la CgA.

En dos pacientes se observó la persistencia posoperatoria en la excreción urinaria de catecolaminas y sus metabolitos. La hipertensión arterial, la edad avanzada, la isquemia o el infarto de miocardio pueden elevar tanto las catecolaminas plasmáticas como urinarias a niveles similares a los hallados en el feocromocitoma. Si bien la hipertensión arterial puede ser la explicación en un paciente, se desconoce la causa en el otro.

La rápida normalización de los valores de CgA puede ser una demostración temprana de curación en los pacientes operados de feocromocitoma si bien este estudio no fue diseñado para tal fin.

Los autores concluyen que la CgA es un buen marcador de feocromocitoma y, en combinación con los resultados de las catecolaminas urinarias, puede tener una sensibilidad del 100%. La mejor combinación posible estaría en la determinación de CgA y las catecolaminas urinarias según la disponibilidad del área de trabajo. Finalmente, la CgA puede tener un papel como indicador temprano de curación en los pacientes operados de feocromocitoma.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929015.htm

17 - Calidad de Vida en Pacientes con Síndrome de Cushing luego de la Remisión Quirúrgica

Nansel T, Baid S, Lindsay J y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
91(2):447-453, Feb 2006

El síndrome de Cushing (SC) se asocia con efectos negativos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la cual mejora en forma parcial luego del tratamiento. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo muestra que la CVRS puede resultar disminuida.

La mayoría de los pacientes con SC presentan síntomas físicos y psicológicos que pueden disminuir la CVRS. Los impedimentos funcionales importantes asociados con el hipercortisolismo incluyen debilidad muscular, fracturas y eventos cardiovasculares, los cuales pueden afectar la supervivencia y el bienestar de los pacientes. Otras consecuencias psicológicas adicionales incluyen depresión, ansiedad y deficiencias cognitivas.

Se observan mejoras en el funcionamiento psicológico en pacientes con SC luego del tratamiento. Así, series estudiadas en el corto plazo demostraron significativas mejorías dentro del primer año de la terapia. Sin embargo, estudios de mayor duración sugieren que la exposición prolongada a altos niveles de glucocorticoides podría causar efectos nocivos de larga duración. A pesar de que el proceso de diagnóstico diferencial y manejo del SC están bien validados, los resultados referidos a la calidad de vida han recibido menos atención. El deterioro de la CVRS en el SC ha sido demostrado recientemente a través de la encuesta estandarizada SF-36, la cual mide en forma integrada el bienestar físico y psicológico de los pacientes.

Los estudios anteriores fueron realizados con grupos relativamente pequeños de pacientes sólo con SC, con una corta duración del seguimiento posquirúrgico y en ausencia de grupos de control de igual sexo y edad. Los autores del presente estudio llevaron a cabo un análisis prospectivo de la CVRS a través de la encuesta SF-36, en una cohorte de pacientes con SC, antes y después de que éstos fuesen

sometidos a una cirugía transesfenoidal. Con el objetivo de caracterizar el impacto sobre la CVRS del tratamiento exitoso del SC, los autores también realizaron un estudio transversal de la CVRS en una cohorte de pacientes en remisión clínica de largo plazo, la cual incluía casos de SC ectópico, hipofisario y suprarrenal tratados durante un período de 25 años. La hipótesis formulada fue que se observaría mejoría de la CVRS luego del tratamiento y que esta calidad sería mejor con la mayor duración de la remisión del hipercortisolismo.

Se empleó la encuesta SF-36 para evaluar la CVRS de 23 pacientes con SC, antes y después de ser sometidos a cirugía transesfenoidal. A su vez, se realizó un estudio transversal en 343 pacientes con el mencionado síndrome, en remisión durante por lo menos 25.8 años luego de la cirugía. Fueron calculados los puntajes de los 36 dominios del cuestionario empleado, y se compararon los puntajes físicos y mentales con aquellos correspondientes a individuos de control del mismo sexo y edad (n = 6 742).

Se observó que la enfermedad de Cushing activa se asoció con bajos puntajes en los aspectos físicos y mentales. A pesar del deterioro posquirúrgico residual, principalmente en los dominios físicos, todos los parámetros de la CVRS mejoraron luego del tratamiento con cirugía transesfenoidal. En el estudio transversal se observó una disminución pequeña pero significativa de ambos dominios. A su vez, el análisis longitudinal posquirúrgico confirmó la existencia de una CVRS estable en el tiempo, aunque disminuida. El análisis de regresión logística demostró que la radiación hipofisaria previa y el uso actual de glucocorticoides presentaban un escaso efecto en los resultados relacionados con la CVRS.

Los resultados del presente trabajo demuestran la existencia de una disminución en la calidad de vida de los pacientes con SC, la cual mejora parcialmente luego de su tratamiento exitoso. En el seguimiento a largo plazo, a pesar de la aparente remisión clínica, se observa un deterioro residual de la CVRS. Los autores concluyen que la evaluación de la calidad de vida representa una medición esencial de resultados en el período posquirúrgico, el cual podría tener utilidad en la evaluación del estado de remisión durante el seguimiento posterior. La determinación de los factores modificables que contribuyen a la CVRS en esta población vulnerable podría ayudar a reducir la carga física y emocional de esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06510008.htm

18 - Revisión de los Tumores Carcinoides Hepáticos Primarios

Nikfarjam M, Muralidharan V y Christophi C

HPB 6(1):13-17, 2004

Los carcinoides son los tumores gastrointestinales de origen endocrino más frecuentes y las metástasis pueden comprometer al hígado. Los carcinoides hepáticos primarios son extremadamente raros. Es mucho más probable que se realice el diagnóstico de metástasis hepáticas antes que del tumor primario. Sin embargo, los tumores primarios necesitan diferenciarse de las lesiones metastásicas para instituir el tratamiento adecuado. En este artículo los autores revisan la literatura médica disponible acerca de estas neoplasias, señalan las características específicas que pueden ayudar al diagnóstico, las opciones terapéuticas y los resultados de los tratamientos.

Se encontraron 65 casos de tumor carcinóide hepático primario (incluidos carcinomas primarios de origen neuroendocrino). Los tumores carcinoides representan del 1% al 2% de todas las neoplasias gastrointestinales y producen metástasis en el hígado en alrededor del 5% al 10% de los

casos. La mayoría de los carcinoides hepáticos son metástasis en lugar de neoplasias primarias. Los sitios más frecuentes de enfermedad primaria son el apéndice (35%), intestino delgado (25%) y recto (12%).

Estos tumores carcinoides se originan de células neuroendocrinas (células enterocromafines) que embriológicamente surgen en la cresta neural y en el caso de los carcinoides gastrointestinales, éstos provienen de células que migran desde la cresta neural hacia el intestino. Estas células se encuentran a todo lo largo del tracto intestinal, con mayor concentración en el apéndice y en el intestino delgado. El páncreas las contiene en gran número, el árbol biliar sólo algunas y el hígado ninguna, por lo que la histogénesis de los tumores hepáticos neuroendocrinos no es clara, postulándose diversas hipótesis, a partir de tejido pancreático aberrante en el hígado, de células de origen neuroectodérmico o de ectoblastos neuroendocrinos.

El término carcinoides hepático se utiliza generalmente para tres tipos de neoplasias neuroendocrinas: el carcinoides típico, el atípico y una variante, de acuerdo con sus patrones histológicos de crecimiento. La mayoría (80%) de los tumores informados pertenecen a la variedad típica, y su apariencia histológica característica es la de células pequeñas agrupadas en nidos y trabéculas, como sus contrapartes en otras partes del organismo, mientras que el tipo variante habitualmente contiene partes de células neuroendocrinas y carcinoma, lo que puede tener implicancias pronósticas diferentes.

Los carcinoides hepáticos primarios ocurren más frecuentemente en mujeres que en hombres, en una proporción de 1.6:1, con una edad media de 49.8 años al momento del diagnóstico. En los pacientes sintomáticos, la presencia de una masa abdominal con dolor asociado o sin él es la característica más común, y ocurre en alrededor del 50% de los casos. Menos de la tercera parte presentan sintomatología clínica que evidencie exceso de producción hormonal. Estos tumores son habitualmente solitarios y nodulares (69% de los casos informados), y con un diámetro medio de 11.1 cm. Se detectaron metástasis extrahepáticas en el 16% de los pacientes, tanto al momento del diagnóstico o luego del comienzo del tratamiento no quirúrgico.

Estas metástasis ocurrieron más frecuentemente en pacientes con carcinomas neuroendocrinos que en carcinoides verdaderos. Los ganglios linfáticos, huesos y pulmones fueron los sitios de diseminación más frecuentes.

El diagnóstico de los tumores carcinoides primarios raramente se sospecha en forma preoperatoria. La ecografía, la tomografía computarizada (TC), las imágenes por resonancia magnética (RM) y los hallazgos angiográficos a veces resultan útiles para distinguir estos tumores de otros. La TC con contraste y la RM con gadolinio habitualmente destacan la hipervascularidad del tumor. La angiografía puede ayudar a definir las regiones en donde se desarrolla neovascularización. En cuanto a los marcadores séricos, es mucho más probable que la cromogranina A sérica y el ácido hidroxindolacético estén elevados en carcinoides primarios extrahepáticos que en los carcinoides de origen primario a nivel hepático. La citología mediante aspiración con aguja fina o biopsia junto con las técnicas por imágenes descritas incrementan el espectro diagnóstico.

Aunque clínicamente la mayoría de los pacientes no presentan evidencia de un síndrome endocrino, la inmunotinción para varias hormonas resulta positiva en más del 70% de los casos. Las técnicas inmunohistoquímicas son críticas para diferenciar los carcinoides de otros tumores, ya que la tinción de la cromogranina A resulta positiva más del 80% de las veces, y cuando existen dudas acerca del diagnóstico, la microscopía electrónica puede ayudar al detectar gránulos neurosecretorios con un centro denso en las células.

En relación con el tratamiento, la resección quirúrgica completa fue posible en la mayoría de los casos informados. La tasa de resectabilidad fue del 85% en 53 pacientes. Dentro de este grupo, no se halló mortalidad intraoperatoria debida a hemorragia. En una revisión con 39 pacientes sometidos a

resección quirúrgica, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 74%, con una media de 44.7 meses. Se evidenció recurrencia local en el 18% de los casos durante el seguimiento. En otro informe que incluyó a 47 pacientes, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 92.4%. La supervivencia global de los pacientes con carcinoides hepáticos primarios parece ser mejor que la de aquellos con carcinoides de otros sitios.

Hay una variedad de posibilidades no quirúrgicas de tratamiento para las metástasis hepáticas de los carcinoides, incluidas la quimioembolización, la ablación local y la administración de análogos de somatostatina. En general, hasta la fecha ningún agente único o los ensayos con quimioterapia combinada han demostrado algún beneficio significativo en la supervivencia de pacientes con carcinoides metastásicos, a pesar del apreciable alivio obtenido a corto plazo en relación con los síntomas. La experiencia con el tratamiento no quirúrgico de los carcinoides hepáticos primarios es mucho más limitada, habiéndose obtenido buenos resultados con la quimioembolización transarterial en series con dos casos.

Los autores concluyen que los carcinoides hepáticos primarios son infrecuentes y se presentan generalmente como una única masa grande asociada con dolor abdominal. El diagnóstico preoperatorio puede resultar posible en base al examen de la biopsia o de muestras citológicas, con ayuda de inmunohistoquímica. En forma más habitual estos tumores son diagnosticados en el período posquirúrgico.

 **Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/dat037/04422010.htm

19 - Prevalencia de Hipopituitarismo luego de Traumatismo de Cráneo

Schneider M, Saller B, Schneider H y colaboradores

European Journal of Endocrinology 154(2):259-265, Feb 2006

En 1918 se describió por primera vez el hipopituitarismo secundario al traumatismo de cráneo. Sin embargo, los estudios hormonales aún no forman parte del diagnóstico de rutina posterior al traumatismo craneoencefálico (TCE).

Las consecuencias clínicas típicas del TCE incluyen trastornos de la conciencia, déficit de atención, depresión y sueño. Algunos de estos síntomas podrían ser consecuencia de insuficiencia hipofisaria anterior. Por tanto, el hipopituitarismo postraumático puede ser enmascarado por secuelas del TCE o los síntomas del TCE podrían agravarse por el hipopituitarismo.

El hipopituitarismo no diagnosticado puede conducir a una crisis hormonal con peligro para la vida. No obstante, aún no resulta claro si el reemplazo hormonal puede conferir beneficio adicional a la rehabilitación postraumática.

Los estudios transversales comunican una elevada prevalencia de hipopituitarismo luego del TCE, entre 30% y 70%, aunque no se realizaron estudios longitudinales sobre el tiempo de manifestación o la reversibilidad.

Por ello, los autores realizaron un estudio prospectivo, longitudinal, para evaluar la presencia de hipopituitarismo 3 y 12 meses luego del TCE en pacientes de una unidad de rehabilitación de una clínica neurológica de Alemania.

Participaron 78 pacientes (52 hombres, 26 mujeres; edad media 36 años) que sufrieron TCE grados I a III y que fueron comparados con un grupo control conformado por 38 sujetos sanos (25 hombres, 13 mujeres, edad media 36.4 años).

Los criterios de exclusión comprendieron tratamiento con glucocorticoides u hormona del crecimiento, irradiación del cráneo, enfermedades hipofisarias preexistentes, sepsis, enfermedad hepática, renal o cardíaca grave o abuso de sustancias.

La prevalencia de hipopituitarismo fue evaluada 3 y 12 meses luego del TCE mediante hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) + prueba de arginina, prueba corta de adrenocorticotrofina (ACTH) y mediciones basales hormonales en los pacientes (IFG-I, TSH, T₄L, T₃, LH, FSH, prolactina, testosterona y estradiol).

Para la prueba de GHRH + arginina, se administró GHRH y L-arginina y se realizaron mediciones de hormona del crecimiento (GH) a los 0, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Una respuesta de GH menor o igual a 9 ng/ml fue considerada secreción alterada de GH.

La gravedad del trauma fue determinada por la Escala de Glasgow inicial: puntaje entre 3 y 8, grave (grado III); 9-12, moderado (grado II) y 13-15, leve (grado I).

Como resultado, luego de 3 meses, 56% de los pacientes presentaban deterioro de al menos un eje hipofisario. La afección de los ejes fue: 32%, gonadotrófico; 19%, corticotrófico; 9%, somatotrófico y 8%, tirotrófico.

Luego de 12 meses estaban afectados menos sujetos, pero en algunos casos se produjeron nuevas alteraciones. Del total de pacientes, 36% aún presentaban alteraciones hormonales. La alteración de los ejes a los 12 meses fue: 21%, gonadotrófico; 10%, somatotrófico; 9%, corticotrófico y 3%, tirotrófico.

Luego de 3 meses del trauma presentaron alteraciones hormonales > 50% de los pacientes, y luego de 12 meses, > 1/3 de los pacientes. Se observó una elevada prevalencia de hipogonadismo e hipocortisolismo a los 3 meses, los que se normalizaron con el tiempo en la mayoría de los pacientes, y alteración de la secreción de GH en 10% de los casos, la que permaneció estable luego de 12 meses. El menos afectado fue el eje tiroideo.

El hipogonadismo a los 3 meses tuvo correlación con la gravedad del trauma. En casos de enfermedad grave se produce una disminución de la función reproductiva. Esto podría explicar la correlación entre la gravedad de la enfermedad y el hipogonadismo y la normalización de este último en una gran proporción de pacientes a los 12 meses, excepto en los más gravemente afectados. Sin embargo, la gravedad del TCE no se asoció con la presencia de hipopituitarismo en general.

Los autores señalan que las alteraciones de los ejes gonadotrófico, corticotrófico y tirotrófico parecen resolverse luego de 12 meses, mientras que la afección del eje somatotrófico permanece estable. Además, pueden ocurrir nuevas alteraciones a los 12 meses, particularmente de los ejes gonadotrófico y corticotrófico. Por ello, sugieren reevaluar incluso a los pacientes con respuestas iniciales normales.

Los autores concluyen que debe evaluarse la función pituitaria luego del TCE en todos los pacientes, independientemente de la gravedad del trauma.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06512001.htm

20 - Proponen Redefinir la Resistencia a los Análogos de Somatostatina en la Acromegalia

Bonadonna S, Mazziotti G, Gola M y colaboradores

Journal of Endocrinological Investigation 29(1):86-93, Ene 2006

La evaluación de la resistencia a los análogos de la somatostatina (SSTa) se basa en su eficacia para controlar los niveles de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I). Esta terapia también reduce el volumen de los adenomas hipofisarios de los pacientes con acromegalia.

El tratamiento de la acromegalia busca reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta enfermedad mediante la supresión de la hipersecreción de la GH y la reducción del tamaño, o la prevención del crecimiento, del tejido secretor de esta hormona. También se busca disminuir los niveles de IGF-I a los valores normales para la edad y el sexo del paciente, y reducir los niveles de GH sérica a < 1 µg/l luego de la sobrecarga oral con glucosa. Cuando no se logra controlar la concentración de GH el riesgo de mortalidad de los pacientes aumenta 3.5 veces.

La adenomectomía transesfenoidal continúa siendo el tratamiento inicial más costo-efectivo y rápido para los pacientes acromegálicos, con una tasa de éxito terapéutico entre el 48% y el 91%. La efectividad quirúrgica varía en gran medida según la experiencia del cirujano, el tamaño y la extensión tumoral y los niveles prequirúrgicos de GH. Bajo criterios estrictos de interpretación de resultados, aproximadamente el 80% de los microadenomas y < 50% de los macroadenomas resultan controlados por la cirugía.

En los últimos años se enfatizó el papel de los SSTa en el tratamiento de la acromegalia. La falla terapéutica del tratamiento médico con estas sustancias necesita ser definido con precisión en todos los casos, ya que existen otras alternativas que pueden ser usadas oportunamente.

La somatostatina es un péptido presente en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos; en el hipotálamo regula la secreción de GH. Los SSTa desarrollados en los últimos 25 años (octreotide, lanreotide) cumplen un papel importante en el manejo de la acromegalia, aunque se observó que la sensibilidad de los pacientes a ambos es variable.

Aunque el enfoque médico suele ser la segunda elección en el tratamiento de la acromegalia, existen datos que sugieren que puede ser utilizado en primer lugar. De hecho, si los SSTa se utilizan como tratamiento principal, normalizan los niveles de GH y de IGF-I en el 50% y 60% de los casos de acromegalia, respectivamente. Sin embargo, entre el 10% y el 45% de los pacientes presentan respuestas parciales o son resistentes a los SSTa. Estos datos se basan en el control bioquímico de la enfermedad más que en los efectos antiproliferativos sobre el tumor hipofisario.

La eficacia de los SSTa debe ser evaluada por sus acciones a nivel bioquímico y sobre el volumen tumoral. En el primer caso, se busca la normalización de los niveles de IGF-I y GH, lo que se logra en proporciones variables según diversos informes: entre el 48% y el 66%. Por otra parte, la administración de SSTa como tratamiento de primera elección permitió reducir el tumor entre el 20% y el 50% de los casos. En cambio, cuando se los utiliza en forma secundaria a la neurocirugía o a la radioterapia, los cambios anatómicos producidos por estos tratamientos hacen que sea difícil evaluar la reducción tumoral producida por los SSTa. En alrededor del 30% de los pacientes que utilizan estas drogas como tratamiento coadyuvante y en el 48% de quienes las emplean como terapia primaria se observa una reducción tumoral del 20% al 50%.

El control del crecimiento tumoral a menudo tiene una mala correlación con el control de la hipersecreción de GH. Esta discordancia entre respuestas bioquímicas y volumétricas hace que sea difícil definir con precisión la efectividad global del tratamiento, la respuesta o resistencia a los SSTa.

Los autores sugieren redefinir el concepto de resistencia a los SSTa como «resistencia bioquímica» y «resistencia volumétrica», evaluándola dentro del primer año de iniciado el tratamiento. El primer caso se presentaría cuando, a pesar de administrar los SSTa de acción prolongada en su dosis máxima, persiste la hipersecreción de GH y de IGF-I. La segunda instancia haría referencia a una reducción tumoral < 20% o al aumento del tejido adenomatoso, evidenciado por resonancia magnética. Al tener en cuenta ambos efectos sería posible optimizar el tratamiento con las alternativas terapéuticas disponibles para la acromegalia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06406008.htm