

# IX CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y VI JORNADAS DEL POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGÍA DE LA ULA. RESÚMENES Y CONFERENCIAS

*Terapia de reemplazo hormonal*

## LA TERAPIA HORMONAL RIESGOS Y BENEFICIOS.

*Dra. Lilia Uzcategui de Saughi*

Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

El uso habitual de la terapia con estrógeno (ET) y terapia estrógenos-progesterona (EPT) data de aproximadamente cien años, con una práctica clínica de aproximadamente 75. La historia de su uso se conoce desde el año 1900, cuando se populariza los extractos de ovarios para tratar la dismenorrea y amenorrea; para 1928 se dispone del primer preparado parenteral y desde 1923 se comercializa el estrógeno conjugado (EEC premarin®) en Estados Unidos<sup>1</sup>. Para 1970 se tienen datos que asocian el uso de ET sin oposición en mujeres con útero intacto con incremento de cáncer de endometrio, lo que hace que en 1980 y 1990, se indique el tratamiento combinado con progestágenos. Décadas de seguimiento muestran evidencias que muestran que la terapia ET/EPT se asocia a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama, mientras que otros estudios observacionales sugieren efectos beneficiosos de la ET/EPT en reducción de riesgo de fracturas osteoporóticas y enfermedad cardíaca coronaria (CHD), promoviendo su indicación en la prevención de estas enfermedades crónicas y en el tratamiento de síntomas menopáusicos. En el año 2002 se publica el estudio Women's Health Initiative (WHI) el cual fue prematuramente interrumpido por el incremento en el riesgo de cáncer de mama en el 2004 se interrumpe por aumento del riesgo de apoplejía y tromboembolismo venoso (TEV). Dos obvias implicaciones de estos datos deben pensarse: dosis utilizadas y el tiempo de duración de la ET/EPT. En las primeras décadas altas dosis 1.25 a 2.5 mg de estrógeno era la norma, hoy en día la recomendación son bajas dosis y el tiempo de duración del tratamiento era prolongado ahora se recomienda tratamiento a corto plazo<sup>2-4</sup>. debido a los cambios en estas recomendaciones es probable que el impacto sea significativo en el tratamiento de la mujer menopáusica con la TH.

La sociedad norteamericana de menopausia, ha publicado posicionamientos en la terapia hormona (TH) en peri y postmenopausia que datan desde el 2002 sugiriendo que cuando se considere la indicación esta debe ser individualizada, realizando una evaluación clínica del estado de salud de la mujer, que incluya examen físico completo, historia clínica, mamografía,

evaluación del endometrio y que otros exámenes como la densitometría deberían ser considerados en cada caso en especial<sup>5</sup>.

### RIESGOS – BENEFICIOS DE LA TH

La TH sigue siendo la primera indicación en los síntomas vasomotores severos o moderados, Los productos ET/EPT sistémicos o locales están aprobados para el tratamiento de los síntomas severos o moderados de atrofia vulvar y vaginal: resequeidad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica.

En mujeres con útero intacto la TH debe prescribirse con progestágenos como CC-EPT o CS-EPT (Continuacíclica/ Continua-secuencial).

### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las primeras evidencias a favor del uso de estrógenos en mujeres menopáusicas provienen fundamentalmente de estudios observacionales<sup>2,9-10</sup>. Destacándose de ellos, el estudio prospectivo conducido por Stampfer y cols. En mujeres de 30 y 55 años<sup>10</sup>. El 53 % de ellas eran menopáusicas, para el momento de iniciar el estudio, el riesgo de sufrir infarto del miocardio fatal o no fatal fue significativamente menor en las mujeres que recibían estrógenos; resultados favorables que promovieron el uso de ET/EPT en la prevención de la CHD en mujeres menopáusicas<sup>2,9-10</sup>. El estudio conocido como HERS<sup>11</sup> evaluó el efecto de la ET/EPT sobre la mortalidad por enfermedad coronaria y la frecuencia de infarto de miocardio no fatales. El período de seguimiento fue de 4 años con un post-Hoc análisis a los 6.8 años<sup>11</sup>. En el riesgo de CHD se observó un incremento en el número de eventos adversos en el primer año y una tendencia a la disminución de los mismos en los siguientes 3 años. El post-hoc análisis a los 6.8 años no confirmó estas dos tendencias<sup>12</sup>. En efecto, estudios angiográficos coronarios, llevados a cabo antes y después de la administración de estrógenos o placebo durante 3.2 años, no demostraron cambios en la progresión de las lesiones coronarias. Un estudio más reciente el WHI, mostró una interacción significativa entre el riesgo de CHD y el tiempo de inicio de ET/EPT con aumento de

riesgo en el primer año de la TH y reducción del riesgo en los años subsecuentes<sup>4,6</sup>. La conclusión fundamental de esta investigación es que, la terapia sustitutiva de reemplazo, no debe iniciarse ni tampoco debe continuarse como prevención primaria ni secundaria de la enfermedad coronaria arteriosclerótica. Los datos de metaanálisis evaluados en consensos, muestran una reducción de los eventos de CHD en mujeres cuando se inicia la TH en menos de 10 años de menopausia y el riesgo de CHD es significativamente mayor cuando se inicia ET/EPT luego de 10 años postmenopausia<sup>7,12,13</sup>. El riesgo absoluto de CHD es considerablemente bajo en mujeres jóvenes que inician la menopausia al compararse con las mujeres evaluadas en el WHI y el HERS las cuales fueron de más de 10 años postmenopausicas cuando iniciaron la TH y no deben extrapolarse estos hallazgos.

#### TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Los estudios observaciones y RTCs han hallado un aumento significativo en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres postmenopausicas con ET/EPT durante el primer y segundo año de iniciada la TH y disminuye a largo plazo. El WHI reportó 11 casos adicionales de TEV por cada 10.000 mujeres por año con EPT y 2 casos por 10.000-año para ET en mujeres de 50 a 59 años. Pocos estudios observaciones y ninguno de RCT han considerado el riesgo de TEV con terapia transdermica de 17β-estradiol u otras terapias orales<sup>7,14</sup>.

#### APOPLEJÍA (ACV)

Ambos ET y EPT parecen aumentar el riesgo de ACV isquémicos en mujeres postmenopausicas<sup>4,6-8,14</sup>. En el WHI la terapia con EPT y ET demostraron un aumento del riesgo: 8 eventos en el brazo de EPT y 12 eventos adicionales en el brazo de ET por cada 10.000/año, sin embargo estos riesgos caen en la categoría de bajo riesgo si utilizamos los estándares estadísticos (CIOMS). El riesgo absoluto para las mujeres de 50 a 59 años fue bajo 1 evento por cada 10.000/año para ET y de 3 eventos por 10.000 mujeres/año para EPT. Sin embargo el panel del NAMS concluye que no debe indicarse la TH en prevención primaria o secundaria de ACV y debe ser particularmente desaconsejadas en mujeres de alto riesgo de ACV.

#### DIABETES MELLITUS (DM)

Los Estudios RCTs sugieren que la TH previene la aparición de nuevos casos de DM. En las mujeres que recibieron EPT en el WHI, la incidencia anual de diabéticas que requirieron tratamiento fue de 0.61 % versus 0.76% en las que recibieron placebo, trasladado a RR fue de 21% de reducción, fue 15 casos por cada 10.000 mujeres/por año con TH, similares observaciones

muestra el HERS de 0.65%, en el brazo de solo ET del WHI mostró una reducción del 12 % para DM. El mecanismo por el cual se obtienen estos beneficios es a través de reducción de la ganancia de peso centripeto, reduce la resistencia insulínica en mujeres que recibieron EPT y quizás otros factores<sup>15</sup>.

#### CÁNCER DE MAMA

El riesgo de cáncer de mama aumenta con el uso de EPT indicada por más de 5 años. En términos absolutos, el aumento del riesgo es fue raro, en el WHI fue de 4 a 6 de cáncer invasivo por 10.000 mujeres por año en las que usaron EPT por 5 años o más. Los estudios no han clarificado si existen riesgos diferentes entre el uso de progestagenos continuo o secuencial. En el brazo de ET del WHI no hubo incremento de cáncer después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, con 8 casos de cáncer de mamas por 10.000 mujeres usuarias de ET. Las evidencias sugieren, que el estrógeno por menos de 5 años, tiene poco impacto en el riesgo de cáncer de mama<sup>14,15</sup>.

El estudio de un millón de mujeres posmenopáusicas, evaluó mediante una encuesta el efecto de la terapia hormonal sobre el cáncer de mama; en este estudio se confirma que el uso combinado de EPT y la mayor duración del mismo fueron las variables que más se asociaron con efectos adversos. Es interesante señalar que el riesgo relativo del ET, fue menor que la tibolona y otras combinaciones con progestagenos, en relación al cáncer de mama<sup>16</sup>. La ET aumenta la proliferación de las células mamarias, genera mastalgia, e incrementa la densidad mamaria en las mamografías eso puede impedir la interpretación diagnóstica de las mamografías<sup>4,15</sup>.

#### OSTEOPOROSIS

Existen fuertes evidencias de la eficacia de ET/EPT en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en postmenopausia. La ET/EPT han sido aprobadas para la prevención de osteoporosis postmenopausica como tratamiento a largo plazo. Cuando se requiere drogas para reducción del riesgo de fracturas en mujeres con alto riesgo en los próximos 5 a 10 años, la ET /EPT pueden considerarse como una opción, sin embargo debe evaluarse riesgos beneficios<sup>6-8,17</sup>.

#### DEPRESIÓN Y DEMENCIA

Algunos estudios prospectivos han demostrado un aumento del riesgo de edepresion mayor y menor en mujeres postmenopausicas al compararlas con la premenopausia. Estudios RCTs han encontrado eficacia antidepressiva con cursos cortos de estrógeno en mujeres postmenopausicas. En mujeres mayores esta eficacia no se ha demostrado. Algunos estudios clínicos han

mostrado que el suplemento hormonal en la menopausia está asociado con la preservación o mejoría de la función cognitiva, sin embargo, los resultados varían según el subtipo de prueba cognitiva analizada. La EPT después de los 65 años no debe recomendarse para prevención primaria de demencia o declinación cognitiva, así mismo son insuficientes las evidencias que apoyen o refuten la prevención primaria de demencia cuando la TH se inicia en etapa de transición de la menopausia o en estadio temprana de la misma <sup>18</sup>.

## CONCLUSIÓN

El uso de ET/EPT debería ser considerada en el contexto de las metas del tratamiento, en los riesgos y beneficios para cada mujer individualmente, tomando en consideración la causa de la menopausia, el tiempo de inicio, síntomas que imperan (ej sexualidad, sueño), evaluando el impacto en la calidad de vida y los riesgos subyacentes de CHD, ACV, TEV, DM y otras condiciones. El consenso general de las sociedades involucradas en el cuidado de la mujer posmenopáusica recomienda el uso de estrógenos para el alivio de los síntomas por un período de tiempo corto (menor de cinco años) y a dosis mas bajas, así como otras rutas de administración (transdérmica, nasal, etc).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ettinger B. Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217:2-5.
2. Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten years follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med* 1991;325:756-762.
3. Grady D, Rubin SM Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992;117:1016-1037.
4. Ettinger B, Grady D, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1225-1232.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study. *JAMA.* 1998;280:605-13
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from

the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

7. Position Statement. Estrogen and progestogen use in perim- and postmenopausal women: March 2007 position statement of North American Menopause Society. *Menopause.* 2007;14: 168-182
8. ACOG Task Force on Hormone Therapy. Hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2004;104 (Suppl 4):S1-S129.
9. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985;313:1044-1049.
10. Bush TL, Cowan LD, Barret-Connor E, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB, Tyroler HA, Rifkind MB. Estrogen use and all-cause mortality: preliminary results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *JAMA* 1983; 249:903-906.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
12. Grady D, Herrington DM, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy *JAMA* 2002;288:49-57.
13. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.
14. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
15. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47:1175-1187.
16. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
17. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:340-367.
18. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:387-393.

## Andrología

## ANÁLISIS DEL ESPERMOGRAMA

Dr. Roald E. Gómez-Pérez

Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

El análisis de semen es realizado para la evaluación de los trastornos de fertilidad con y sin síntomas de déficit de andrógenos.

Se recomienda un período de abstinencia entre 3 a 5 días para la toma de muestra y análisis de la misma. La variabilidad normal de los parámetros para la



potencial fertilidad debería basarse en al menos dos análisis de semen realizados en un intervalo de 4 a 12 semanas. El eyaculado debería ser obtenido en la clínica por masturbación en un envase de boca ancha y estéril. Examen físico:

El volumen del eyaculado es medido en un contenedor de vidrio graduado, debería tener un volumen de 2 a 6 ml. Un eyaculado normal tiene un color gris opalescente y se licua en 60 minutos a temperatura ambiente. Una apariencia amarilla y olor purulento indica infección, un color marrón – rojizo indica la presencia de hemáties, hematospermia.

Si el pH excede 8, la infección debería ser sospechada, un pH bajo menor de 7,2 asociado a azoospermia indica malformación u obstrucción del epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales o del conducto eyaculatorio.

#### EXAMEN MICROSCOPICO

La aglutinación espermática en la muestra de semen fresco es subjetiva de infertilidad inmunológica. Sin embargo, la adherencia de los espermatozoides a detritos celulares u otros elementos del eyaculado, no se considerada patológica.

La motilidad espermática es examinada en el examen de semen fresco e una magnificación de 400 – 600x. El examen debería ser realizado a una temperatura de ambiente de 37° C, a los 60 minutos después de la eyaculación. La clasificación de la motilidad se expresa acorde a la clase “a” hasta “d”, las cuales son definidas: a.- motilidad progresivamente rápida (> 25 mm/s), b.- motilidad progresiva lenta, c.- motilidad in situ (< 5 mm/s), d.- inmóviles.

La concentración espermática es determinada en una cámara de conteo (cámara de Neubauer). Según los parámetros de la OMS, la concentración debería estar en 20 millones de espermatozoides por ml, con una concentración mínima total de 40 millones en un eyaculado. Por debajo de esta cifra se considera oligozoospermia. La azoospermia es la ausencia total de espermatozoides en el eyaculado examinado.

La azoospermia debería ser confirmada por la ausencia de espermatozoides en el sedimento después de una centrifugación a alta velocidad del eyaculado.

Además de las células espermáticas, el eyaculado contiene células epiteliales del tracto urinario y las denominadas células redondas (células espermatogonias y leucocitos). La diferenciación entre estas células redondas es lograda por la tinción de peroxidasa, la cual colorea específicamente a los leucocitos. Otro marcador específico para leucocitos es la coloración de CD45.

La morfología espermática se examina en un preparado de semen fijado y coloreado con la técnica de

Papanicolaou. El espermatozoide normal tiene una cabeza de forma ovalada con una pieza media y cola intacta. El acrosoma debería ser claramente visible y cubrir del 40 al 70 % del área de la cabeza. Algunos espermatozoides tienen doble cabeza, formas irregulares de la cabeza ( cabeza oval pequeña y/o larga) denominadas como formas amorfas. La pieza intermedia y la cola también muestran defectos. El 30 % de los espermatozoides examinados deberían ser normales. Según los criterios de Kruger, el 14 % deberían ser normales.

#### ANÁLISIS BIOQUÍMICO

Diferentes sustancias químicas son medidas en el líquido seminal, las cuales son secretadas por órganos específicos y estas sirven de marcador para su funcionalidad. La determinación de estas sustancias permite establecer el nivel del trastorno. Así, la función prostática puede ser medida por la concentración de zinc, ácido cítrico y la fosfatasa ácida prostática. Las prostaglandinas y la fructosa son secretadas principalmente por las vesículas seminales. Una concentración baja de fructosa en el plasma seminal puede indicar agenesia bilateral o severa disfunción de las vesículas seminales u obstrucción del conducto eyaculatorio.

La a-glucosidasa, la L-carnitina y la glicerolfosfolina son marcadores del epidídimo. La a-glucosidasa tiene una sensibilidad y especificidad alta para función epididimaria. Una severa disminución de a-glucosidasa en presencia de FSH normal y volumen testicular normal es un indicador de obstrucción epididimaria o del conducto deferente.

#### OTROS ANÁLISIS

CASA: la concentración espermática puede ser analizada automáticamente por un análisis espermático ayudado por computadora, siglas en inglés (CASA). La evaluación de la motilidad espermática es influenciada por la subjetividad del observador. Por lo que la utilización de un sistema computarizado permite una mayor objetividad de la misma. El sistema CASA es actualmente el mejor desarrollado, consiste en la colocación de una muestra de semen en un microscopio conectado a un sistema de computadora, la cual tiene un software para medir la movilidad de los espermatozoides. Este sistema permite medir la velocidad del espermatozoide, la linealidad y la amplitud del desplazamiento de la cabeza entre otros. Estos valores son altamente predictivos de la capacidad de fertilidad.

Test de vitalidad:

Test de la solución hipoosmótica es un método para determinar la integridad de la membrana espermática

de la cola del espermatozoide. Los espermatozoides son diluidos con una solución hipoosmótica y el agua entra a la célula. Un espermatozoide intacto se observa un englobamiento de la cola en diferentes tamaños. Este test sirve para diferenciar un espermatozoide vivo inmóvil de uno muerto.

Test de eosina se basa en que las células vivas rechazan la eosina, la membrana de espermatozoides muertos puede ser penetrada por ella y colorearlos.

Con las nuevas técnicas de reproducción asistida (inyección espermática intracitoplasmática), las técnicas de vitalidad son necesarias para seleccionar un espermatozoide vivo, el cual puede ser usado para la fertilización.

Valores normales del espermograma según la OMS:

Volume: 2 – 6 ml      pH: 7,2 a 8      Concentración espermática: 20 x 10<sup>6</sup>/ml

Concentración espermática total: 40 x 10<sup>6</sup>  
Motilidad a + b : 50 %

Morfología normal: 30 %      Viabilidad: 50%

Leucocitospermia: < 1 x 10<sup>6</sup>

Terminología básica:

Oligozoospermia: < 20 millones de espermatozoides por ml

Astenozoospermia: < 50% de espermatozoides con movilidad progresiva

Teratozoospermia: < 30 % formas normales

Oligoastenoteratozoospermia (OAT): sumatoria de los tres trastornos anteriores

Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el semen

Aspermia: no eyaculado

Parvispermia: volumen del eyaculado < 2 ml

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- WHO. Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cuarta edición. Panamericana 2001.
- Eckardstein S, cooper T, Rutsch H, Meschede D, Horst J, Nieschag E. Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril 2000;73:1226-1231.
- Pasqualotto F, Sharma R, Nelson D, Thomas A, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. Fertil Steril 2000;73: 459-464.
- De Geyter C, De Geyter M, Koppers B, Nieschlag E. Diagnostic accuracy of computer-assisted sperm motion analysis. Hum Reprod 1998;13: 2512-2520.

## VISIÓN INMUNOENDOCRINA DE LA PAREJA INFÉRIL. ALGUNAS IDEAS PREVIAS.

*Dra. M. Gladys Muñoz*

Universidad Simón Bolívar, Caracas-Venezuela.

Claude Bernard, hace 100 años reconocía la importancia de la estabilidad del medio interno. Este concepto recibe

actualmente el nombre de homeostásis (Walter Cannon) y se refiere a la habilidad de mantener dentro de ciertos límites operativos el medio interno. Tradicionalmente se ha considerado que el Sistema Nervioso Central (CNS) y el Sistema Endocrino (SE) están encargados de mantener la composición constante de los fluidos, la generación y reparación de tejidos, la generación y utilización de la energía y la temperatura corporal. En tanto que el Sistema Inmunológico (SI) se ha considerado como el encargado de eliminar lo extraño como una forma de proteger al organismo. Pero en las últimas dos décadas se ha desarrollado el concepto de que el SI además de constituirse en mecanismo de defensa es un sistema regulador del metabolismo, trabajando en comunicación bidireccional con el sistema neuro endocrino, para mantener la homeostásis (Husband 1995). Se ha documentado ampliamente que el stress induce inmunosupresión. Así como también que los factores ambientales estresantes resultan en un aumento de adrenocorticotrofina (ACTH) la cual a su vez activa la producción de hormonas de la corteza adrenal (adrenocorticosteroides), las que tienen un

potente efecto inmunosupresor (Blalock 1994).

Los criterios para definir al SI como uno de los sistemas homeostáticos son los siguientes:

### 1- Comunicación SNC-SI.

El sistema nervioso autónomo tiene efectos sobre las funciones del SI, a través de neurotransmisores adrenérgicos, colinérgicos y peptídicos. Se ha descrito una íntima asociación entre fibras noradrenérgicas y linfocitos T en el bazo y se especula una especie de sinápsis entre estas fibras y células del SI, lo que si está demostrado es que los linfocitos tienen receptores para un gran número de neurotransmisores liberados por el sistema nervioso central y periférico, con propiedades inmuno moduladoras. Muchas de las hormonas hipofisarias también tienen efectos inmunomoduladores, la hormona de crecimiento por ejemplo, promueve la activación de linfocitos, la hormona a melanocito estimula efectos antiinflamatorios, la arginina vasopresina actúa sinérgicamente con ACTH para modular la inmunosupresión (Husband 1995). Además se ha demostrado que testosterona y

estrógenos modifican la distribución periférica de linfocitos B y T.

## 2- Interacción bidireccional de SNC y SI

Existe clara evidencia que el SNC influye sobre la inmunidad pero también que la función inmunológica influye sobre el impulso del SNC. Las citocinas liberadas por el SI no sólo regulan la respuesta inmune sino que también afectan la función del SNC vía estimulación hormonal. Por ejemplo ACTH, cortisol y la secreción de prolactina son mediadas por la acción de IL-1, IL-2, citocinas que son liberadas a nivel de la hipófisis y que están involucradas en el aumento de ACTH, cortisol y prolactina. Por otra parte los linfocitos son capaces de producir factores endocrinos asociados con el SNC. Se ha demostrado que los linfocitos contienen ARNm para 20 diferentes sustancias neuroendocrinas. Blalock ha propuesto que ya que las citocinas, hormonas peptídicas y neurotransmisores constituyen un conjunto de mensajes solubles comunes a SNC y SI, interactuando de una manera bidireccional, el SI puede ser considerado como un "órgano sensorial y efector". En consecuencia el SNC tiene sensores para reconocer los cambios en el medio ambiente y entregar información a través de la liberación de hormonas y neurotransmisores, pero el SI tiene receptores que detectan la presencia de antígenos, lo cual no es reconocido por el SNC, entregando información al SNC a través de la liberación de citocinas (Blalock and Smith, 2007).

## 3- Efecto de la retroalimentación inmune en relación con otros procesos fisiológicos.

Si tomamos como ejemplo la infección para analizar este aspecto, la llamada fase aguda de la respuesta inmunológica que sigue a la infección, implica una etapa homeostática, debido a la presencia de tejidos dañados u otros efectos que alteran la función normal del órgano afectado, varias de las citocinas liberadas en esta etapa IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  e interferones producen efectos en el SNC, por ejemplo IL-1 es somnolígena, e induce fiebre y falta de apetito, IL-6 también es

somnolígena e induce somnolencia, letargo, depresión, anorexia y fiebre. Por su parte los interferones también producen fiebre, letargo, anorexia, vómitos y malestar general, estos síntomas indican el momento en que la enfermedad se ha declarado y comienzan los procesos homeostáticos en el organismo.

Es así como se postula, en los últimos 30 años, la existencia de una red comunicacional por interacciones inmuno-neuro-endocrinas. Lo más relevante es el intercambio de señales entre los 3 sistemas y las funciones cerebrales. La interacción de estos circuitos puede afectar las funciones del SI, los procesos inflamatorios, autoinmunes y las enfermedades infecciosas. También se postula que las citocinas originadas en el cerebro, juegan un papel importante en la fisiología cerebral y la integración inmuno neuro endocrina (Besedovsky HO and Rey AD, 2007).

Por otra parte las investigaciones acerca del rol de las citocinas comprometidas en la resistencia a glicocorticoides en la depresión denotan que la evaluación de un problema como la infertilidad de la pareja por ejemplo, debe abordarse con una visión integradora y no con un enfoque parcial, que deja de lado aspectos reveladores de la interacción inmuno neuro endocrina (Malarkey WB and Mills PJ. 2007).

Una de las situaciones más estresantes es la infertilidad, porque la pareja se siente acosada por una sociedad que tiene patrones muy rígidos y anquiladores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Husband AJ. The immune system and integrated homeostasis. *Immunol Cell Biol* 1995; 73:377-382.
2. Blalock J.E. The syntax of immune neuroendocrine communication. *Immunol Today*; 1994;15:504-511.
3. Blalock JE, Smith EM. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain Behav Immun* 2007;21:23-33.
4. Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun* 2007;21:34-44.
5. Malarkey WB, Mills PJ. Endocrinology: the active partner in PNI research. *Brain Behav Immun* 2007;21:161-168.

## CHLAMYDIA TRACHOMATIS E INFECCIÓN GENITAL. ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN SEXUAL.

*Dra. Ingrid Tortolero Mendoza*

Cátedra de Fisiología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Laboratorio de Neuroendocrinología de la Reproducción. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela.

La infección por *Chlamydia trachomatis* representa la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común y curable, en la mayoría de los países industrializados. Ha alcanzado proporciones epidémicas en sociedades

occidentales provocando un significativo impacto deletéreo en el campo de la fertilidad y de la perinatología; en países en desarrollo se ha transformado en causa protagónica de patología ocular.



En mujeres es la mayor causa de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). El diagnóstico y tratamiento de la infección podría evitar la infertilidad futura en varones y mujeres. En el varón infecta las glándulas sexuales accesorias produciendo epididimitis, prostatitis, uretritis y en ambos, artritis reactivas, perihepatitis y síndrome uretral agudo. Estudios epidemiológicos sugieren que la infección por *C. trachomatis* también supone un incremento en el riesgo de carcinoma de cérvix de células escamosas.

La correlación demográfica más común de infección con *C. trachomatis* en mujeres es la edad joven (menos de 20 años). Los factores demográficos asociados con mujeres de mayor edad incluyen: estatus de no casada, nulípara, raza negra y condiciones socioeconómicas pobres. Otros factores asociados con infección por *C. trachomatis* son alto número de parejas sexuales, nueva pareja sexual, carencia del uso de anticonceptivos de barrera e infección concurrente por *Neisseria gonorrhoeae*. La infección por *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos, el rango de prevalencia es de 3%-11% en mujeres entre 15-24 años. En el mundo, se cree que hay más de 50 millones de nuevos casos anualmente. Se han descrito tasas de prevalencia muy altas en países en vías de desarrollo, como en Martinique, Senegal y Cuba, sin embargo los datos de estos países son insuficientes debido al alto costo del diagnóstico.

La tendencia mundial es a aumentar cada año, con excepción de Suecia, donde se implantó en 1996 un programa de *screening* (detección-tratamiento de *C. trachomatis* y educación de prevención de ETS cuyo resultado ha sido una reducción importante de la infección por *C. trachomatis* y de sus complicaciones.

La conducta sexual y el porcentaje de ETS no es el mismo en los diferentes países (Penney y cols, 2005), por lo que nuestro país no puede asumir como propias las tasas de esta infección existentes en la bibliografía mundial. En Venezuela disponemos de escasos datos sobre la prevalencia e incidencia de la infección por *C. trachomatis*.

El orden de los *Chlamydiales* incluyen *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis*. La *Chlamydia trachomatis* es la que infecta al hombre y anualmente el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en USA declara que 4 millones de nuevos casos son tratados, a un costo de 2.4 billones de dólares. El mayor desafío para el control de la infección por *C. trachomatis* es que más del 70%-80% de las mujeres y más del 50% de los varones que se infectan no experimentan ninguna sintomatología. Esto da como resultado un gran reservorio de individuos infectados no reconocidos que son capaces de transmitir la infección

a sus parejas sexuales. A este desafío contribuye el hecho de que son frecuentes las infecciones recurrentes, porque la inmunidad que aparece después de esta infección es específica, pero sólo parcialmente protectora.

Las Chlamydias son clasificadas como bacterias, a pesar de ser organismos intracelulares obligados, carecer de mitocondrias no producir su propia energía y depender del metabolismo de la célula huésped, pero cuentan con la capacidad de reproducirse por fisión binaria, presentan DNA, RNA y enzimas, además de compartir sensibilidad a antibióticos. Su ciclo reproductivo reconoce dos formas, el cuerpo elemental (forma infectante y extracelular) y la forma reticular (no infectante e intracelular), necesitando 48 horas para provocar la lisis de la célula huésped.

Actualmente se han identificado 18 serotipos de *Chlamydia trachomatis*, de los cuales D, E, F, G, H, I, J y K son los implicados en las patologías oculo-genitales. El período de incubación de la infección genital es de 6-14 días siendo el órgano blanco el endocervix no presentando sintomatología la mujer infectada en la mayoría de los casos. Esta infección asintomática, debido a la exposición continua de antígenos infectantes con gran poder de producir intensa reacción inflamatoria mononuclear (Hsp 60 y Hsp 10), es la que a la postre se transforma en una fuente secular crónica de infertilidad, embarazos ectópicos y patología de alto riesgo perinatal.

La infección por Chlamydia dispara tres mecanismos de defensa inmune: la producción local de IgA secretoria, la defensa mediante linfocitos-T-citotóxicos, la producción de anticuerpos humorales de isotipos de IgM, IgA e IgG. Anticuerpos contra la LPS son producidos inmediatamente después de la infección, al igual que los anticuerpos contra la MOMP. La primera respuesta de defensa es la producción de IgA secretoria en el sitio de la infección. Esto es seguido por la producción de anticuerpos humorales. Anti LPS específico IgM, IgA e IgG comienzan a aparecer entre la 5ª y 20ª semana después de la infección. El curso crónico de la enfermedad es caracterizado por la presencia de anticuerpos IgA e IgG. Por el contrario en la infección aguda, los títulos no están a niveles constantes.

En menos del 3% de los casos crónicos solamente son detectables anticuerpos IgA antes de que aparezcan los anticuerpos IgG. Los anticuerpos IgA sin los correspondientes IgG pueden ser evidentes solo en pocos casos crónicos. En pacientes asintomáticos IgA son constantemente bajos por varias semanas, indicando que el agente persiste lo cual no puede ser relacionado con una infección primaria. IgG sólo

representa una infección curada.

El diagnóstico de laboratorio se basa en técnicas directas e indirectas, dentro de las primeras destacan la tinción directa de las células obtenidas de la lesión, siendo el cultivo celular el método diagnóstico de confirmación (cultivo de células de McCoy) y en los últimos años se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), que han supuesto un importante avance en el diagnóstico de esta infección. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la técnica de reacción en cadena de la ligasa (LCR), alcanzan ambas una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90%, respectivamente (Boulanger y cols, 2004). Existe otra técnica de diagnóstico directa, como lo es la detección de antígenos mediante técnicas de inmunofluorescencia directa, la cual es la más utilizada gracias a su rapidez y bajo costo, presentando una sensibilidad del 70-100% y una especificidad de 95%. La serología (técnica indirecta) basado en la determinación de títulos de IgA, IgM y/o IgG es de ayuda en el caso de sospecha de primoinfección de carácter sistémico y como herramienta útil epidemiológica en la evolución de la prevalencia e incidencia de esta infección en la población de riesgo. Existe una diferencia importante en la información dada sobre la prevalencia de la infección por Chlamydia, por los distintos métodos diagnósticos utilizados en los diferentes centros de salud de prevención de ETS. Se reporta en la literatura una baja prevalencia de la enfermedad por los métodos directos (0,7%-2,3%). Esto puede ser explicado porque algunos pacientes pudieran haber recibido antibióticos en otras unidades de Cuidados Primarios o con sus médicos de cabecera a causa de alguna sintomatología relacionada con infecciones genitales y posteriormente llegaron a la Unidad de Infertilidad. El tratamiento con antibióticos puede erradicar el microorganismo, pero los anticuerpos pueden aparecer hasta mucho tiempo después de que la infección haya pasado o puede enmascarar los resultados obtenidos por los métodos diagnósticos directos. Los anticuerpos generados por la infección por *C. trachomatis* no inactivan a los parásitos que se encuentran ya en el interior de las células pudiendo esta situación inducir cuadros infecciosos crónicos por meses y años, dañando órganos y tejidos. En la bibliografía mundial se ha publicado la dificultad para diagnosticar la Chlamydia por métodos directos. En estos casos la serología representa el método diagnóstico de elección.

Es importante considerar la realización de pruebas de *screening* a todas las pacientes con factores de riesgo para ETS, existencia de otra ETS en ella o en su pareja, nueva pareja sexual en los últimos 6 meses o más de 2

en el último año. Además, se deben hacer pruebas diagnósticas en las siguientes situaciones clínicas: cervicitis, uretritis, EPI, infertilidad y en situaciones donde la citología arroje resultados con células atípicas sospechosas del virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cérvix (Varela y cols, 2006). En la gestación, el diagnóstico precoz de la C. es crítico para la salud materno-fetal, para tratarla y evitar los efectos adversos durante el embarazo y la transmisión al recién nacido. El papel de la *C. trachomatis* como factor de infertilidad masculina está muy debatido. Puede ser transmitida a sus parejas causando un proceso inflamatorio, infertilidad tubárica y la generación de anticuerpos antiespermáticos. Las secuelas de la infección ascendente en el hombre puede ser la causa de oclusión en el sistema canalicular del tracto genital, estenosis de los órganos infectados y daño de las células espermatogénicas. Este microorganismo al igual que otros puede adherirse al espermatozoide y servir como agente activo en la diseminación de la infección. Por otra parte, se ha demostrado que la Chlamydia infecta al espermatozoide penetrando en el núcleo como cuerpos elementales o formas reticulares, siendo así un agente activo en la transmisión de enfermedad a la mujer, infectando al cigoto, lo cual finalmente infecta al embrión.

Además la presencia de *C. trachomatis* en el tracto genital está asociado con aumento en semen de leucocitos polimorfonucleares citoquinas aumento de especies de oxígeno reactivas (ROS) y una disminución de la capacidad antioxidante en el plasma seminal, que inciden negativamente sobre los parámetros seminales; disminuyendo la movilidad, concentración y formas normales del espermatozoide. Factores que afectan la fertilidad del varón.

Los agentes quimioterapéuticos pueden entrar a la célula huésped y ser efectivos. Solamente las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina), kinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) y macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) son efectivos para la infección de Chlamydia. Las cefalosporinas y penicilinas no son efectivas. Los antibióticos corrientemente en uso son solamente efectivos durante la fase reproductiva, fase de cuerpos reticulares de la Chlamydia. La fase reproductiva puede ocurrir en períodos prolongados, durante el cual el antibiótico es inefectivo.

El tratamiento inadecuado frecuentemente resulta en el establecimiento del curso crónico de la enfermedad, con la persistencia de la Chlamydia por muchos años. La cronicidad e infección persistente de la Chlamydia puede cursar con: molestias abdominales no claras en mujeres, inflamación de las glándulas sexuales



accesorias, infertilidad masculina y femenina, artritis reactiva, asma crónica, enfermedades respiratorias, endocarditis, enfermedad coronaria. Mientras que la infección aguda por *Chlamydia* cursa con: uretritis, cervicitis, conjuntivitis y enfermedad respiratoria.

En conclusión: la infección genital por *Chlamydia* es un problema importante para la salud pública y hace falta implantar un programa de búsqueda activa de casos, así como una notificación de contactos sexuales, que reduzcan el peso socioeconómico de la infección. En la actualidad, la detección fuera de los servicios especializados es limitada y las intervenciones destinadas a reducir la incidencia de la infección deben llegar a una mayor proporción de la población. No debemos olvidar que el camino menos caro para prevenir las infecciones del tracto genital superior y sus graves secuelas es la prevención de las ETS y el camino más efectivo es evitar la transmisión de la infección a otras personas.

#### Referencias Bibliográficas

Frontela N M, Rodríguez M Y, Varela L O, Varela V L, Martínez V F. Infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres cubanas en edad reproductiva. Rev Cubana Endocrinol 17 (2): 2006.

Penney, G. C., Brace, V., Cameron, S., and Tucker, J. An evaluation of the impact of a national health demonstration project on testing and management for *Chlamydia trachomatis* infections in two regions of Scotland. [Journal]. Public Health 119, 1031-1038, 2005.

Eggert-Kruse W, Rohr G, Demirakca T, Rusu R, Naher H, Petzoldt D, Runnebau B. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. Human

Reproduction, 12, 1464-1475, 1997.

Boulanger JC, Hamdad F, Orfila J. Chlamydia trachomatis urogenital infections in women. Best diagnostic approaches. Gynecol Obstet Fertil.32(12):1064-74, 2004.

Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melon S, del Valle A, Vazquez F. Research on sexually transmitted infections in asymptomatic heterosexual males whose partners have cervical intraepithelial neoplasia. Actas Dermosifiliogr 97(5):319-22, 2006 .

Guerra-Infante F.M., Tapia-Yanez J.R., Lopez-Hurtado M., Flores-Medina S., Diaz-Garcia F.J. Infección por *Chlamydia trachomatis* en varones y su asociación con las alteraciones ginecológicas de su compañera sexual. Rev Invest Clin. 57: 406-14, 2005.

Tortolero I, Sanz Valoración de una técnica de detección de anticuerpos anti-chlamydia trachomatis en suero y en plasma seminal en pacientes con parámetros sospechosos de Inflamación/Infección del tracto urogenital (Datos no publicados).

Chlamydia and Apoptosis: Life and Death Decisions of an Intracellular Pathogen. Gerald Byrne y David Ojcius. Nature Reviews Microbiology, vol 2, N° 10, pág. 802, 2004.

Tortolero I, Arata Bellabarba G, Osuna C J, Gómez Pérez R, Regadera J. Estrés oxidativo y función espermática Rev Venez Endocrinol Metabol 3: 12-19; 2005.

Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review) In : The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford :Update Software.

### *Diabetes Mellitus: Avances en tratamiento*

## **MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2.**

Resumen de la declaración del consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.

**Dr. Roald E. Gómez-Pérez.**

Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

El manejo de la hiperglucemia ocupó el centro del escenario del tratamiento de la diabetes, las terapias dirigidas a otros rasgos coincidentes, como la dislipidemia, la hipertensión, la hipercoagulabilidad, la obesidad y la resistencia a la insulina, también han sido el centro de atención en la investigación y la terapia. En estudios epidemiológicos se ha demostrado que el mantenimiento de los niveles de glucemia lo más cercano posible a los valores no diabéticos tiene un impacto beneficioso sobre las complicaciones específicas de la diabetes.

El desarrollo de nuevas clases de medicamentos hipoglucemiantes para reemplazar a las terapias antiguas, como las intervenciones dirigidas al estilo de vida, la insulina, las sulfonilureas y la metformina, ha aumentado el número de opciones de tratamiento para la diabetes tipo 2. Ya sea que se usen solas o en combinación con otras intervenciones hipoglucemiantes.

Los estudios clínicos controlados, como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el estudio de intervención de diabetes de Estocolmo en diabetes tipo 1 y el U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) y

el estudio de Kumamoto en diabetes tipo 2, han ayudado a establecer las metas terapéuticas de la glucemia que han redundado en mejora de los desenlaces a largo plazo.

La ADA elige como meta para buen control metabólico en diabetes, un nivel de HbA1c < 7%, la federación Internacional de Diabetes de la Unión Europea considera un nivel de HbA1c < 6,5%. En este consenso es dictaminó que una HbA1c  $\geq$  7% debe servir como voz de alerta para iniciar o cambiar la terapia con miras a alcanzar un nivel de HbA1c lo más cercano posible al intervalo no diabético o como mínimo para disminuir la HbA1c a 7%.

Cuando los niveles de HbA1c son altos (> 8,5%), se recomienda recurrir a las clases de medicamentos que tienen eficacia hipoglucemiante mayor y más rápida, o iniciar con terapia combinada. Por el contrario, cuando los niveles de glucemia se encuentran más cercanos a los niveles objetivos (HbA1c < 7,5%), se puede considerar los medicamentos que tienen menor potencial hipoglucemiante o un comienzo de acción más lento.

Fármacos disponibles:

**Metformina:** su principal efecto es la disminución de la producción hepática de glucosa y controlar la glucemia en ayuno. Normalmente la metformina en monoterapia reduce la HbA1c en ~1,5. En general es bien tolerada y sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales. La acidosis láctica es bastante infrecuente (< 1 caso por 100.000 pacientes tratados). Además, se utiliza en pacientes con prediabetes sin problemas de hipoglucemia. El principal efecto no glucémico es la pérdida de peso.

**Sulfonilureas:** bajan la glucemia al mejorar la secreción de la insulina. Bajan la HbA1c en ~1,5. El principal efecto adverso es la hipoglucemia, relacionado a la clase del medicamento, dichos episodios son más comunes en pacientes ancianos. El aumento de peso es frecuente (~2 Kg).

**Glinidas:** estimulan la secreción de insulina según los niveles de glucemia, la repaglinida es casi tan eficaz como la metformina o la sulfonilureas, reduce la HbA1c ~1,5. La hipoglucemia es menos frecuente y su acción es más corta que las sulfonilureas. Tienen un alto beneficio en mejorar la glucemia postprandial.

**Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa:** reducen la velocidad de la digestión de los polisacáridos en el yeyuno, con lo cual reducen los niveles postprandiales de glucosa sin causar hipoglucemia. Reducen la HbA1c ~ 0,5 – 0,8. El aumento de la llegada de carbohidratos al colon suele dar lugar a un aumento de la producción de gas (flatulencia) y otros síntomas gastrointestinales.

**Tiazolidinedionas:** son moduladores del receptor  $\gamma$

activado por el proliferador de los peroxisomas, aumentan la sensibilidad del músculo, la grasa y el hígado a la insulina endógena y exógena. Disminuyen la HbA1c en 0,5 – 1,4 %. Los efectos adversos más frecuentes son el aumento de peso y la retención de líquidos.

**Agonistas del Péptido 1 similar al glucagón (GLP1):** estimulan la secreción de insulina. Su administración es subcutánea y tienen un efecto de disminución de HbA1c ~ 0,5 – 1, a través de reducción de los niveles de glucosa postprandial. El exenatide también suprime la secreción del glucagón y hace más lenta la motilidad gástrica. Del 30 – 45 % de los pacientes tratados experimentan uno o más episodios de náuseas, vómitos o diarrea. La pérdida de peso es un beneficio observado, de ~2 a 3 kg en 6 meses.

**Agonistas de la amilina (pramlintide):** el pramlintide es un análogo sintético de la amilina. Se administra por vía subcutánea antes de cada comida y hace más lento el vaciamiento gástrico, inhibe la producción de glucagón de forma dependiente de la glucosa y predominantemente disminuyen las excursiones postprandiales de la glucosa. En estudios clínicos se ha reducido la HbA1c ~ 0,5 - 0,7. La pérdida de peso asociada a este medicamento es de ~1 a 1,5 kg en 6 meses. Solo está aprobado para ser utilizado en combinación con insulina.

Manejo de la hiperglucemia en diabetes tipo 2:

**Paso 1:** La intervención del estilo de vida y metformina. La mayoría de los individuos con diabetes tipo 2 con intervención del estilo de vida no logran alcanzar o mantener las metas metabólicas, ya sea porque no consiguen bajar de peso, vuelven a ganar el peso perdido, tienen enfermedad progresiva o una combinación de factores. En consecuencia, el consenso dictaminó que la terapia con metformina se debe iniciar al mismo tiempo con la intervención del estilo de vida en el momento del diagnóstico. El tratamiento con metformina debe titularse hasta la máxima dosis efectiva en el curso de 1 -2 meses, según tolerancia.

**Paso 2:** si la intervención del estilo de vida más metformina a dosis máxima tolerada no consiguen alcanzar o sostener las metas de la glucemia, se debe añadir otro medicamento dentro de los 2 – 3 meses siguientes. No hubo consenso firme alrededor de la segunda medicación añadida después de la metformina a elegir entre insulina, sulfonilurea o una tiazolidinediona. Por lo cual se debe individualizar a cada paciente. La insulina debe ser seleccionada si la HbA1c es mayor a 8,5%.

**Paso 3:** si el estilo de vida, la metformina y una segunda medicación no dan lugar a que se alcance la meta de la glucemia, el siguiente paso debe ser iniciar o intensificar

la terapia con insulina. Si la HbA1c esta cerca de la meta se podría considerar la adición de un tercer agente oral.

Las pautas hacen énfasis en:

El logro y el mantenimiento de la glucemia en rango normal.

Terapia inicial con intervención del estilo de vida y metformina.

Adición rápida de medicamentos y transición a nuevos regímenes, cuando las metas de glucemia no se alcanzan o sostienen.

Adición rápida de terapia con insulina en pacientes que no alcanzan las metas deseadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Nathan D, Buse J, Davidson M, Heine R, Holman R, Sherwin R, Zinman B. Manejo de la hiperglicemia en la diabetes tipo 2: Algoritmo de consenso para la iniciación y el ajuste de la terapia. Declaración de consenso de la Asociación Americana de Diabetes y la asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 29, 8: 1963-1972. 2006

### *Tratamiento antiresortivo*

## TRATAMIENTO ANTIREABSORTIVO - EFICACIA BIFOSFONATOS

*Dra Norma Díaz de Miguez*

Gineco-Obstetra, Miembro Activo de SOVEMO, Caracas, Venezuela.

La osteoporosis y la osteopénia han tomado en las últimas décadas una importancia epidemiológica relevante, por la proyección estadística de población expuesta a la enfermedad. La OMS estima que actualmente existen

200 millones de personas que sufren de osteoporosis en el mundo, de las

cuales el 80% son mujeres, esto implica que 1/3 de las mujeres por encima

de 50 años van a sufrir de osteoporosis, un 40% osteopénia y 1 de cada 4 de ellas va a presentar una fractura. Estas cifras empeoran a medida que el

paciente avanza en edad, de tal manera que más de 2/3 de las mujeres mayores de 80 años van a presentar osteoporosis. Lo más grave es que no solo se fracturan

las pacientes que presentan osteoporosis, sino que el 80% de las fracturas se presenta

en mujeres que tienen osteopénia porque la proporción de pacientes en este rango es mucho

mayor.

Según la OMS en mujeres mayores de 50 años, un 35 a 50% presentarán osteopénia y entre 13 a 18% osteoporosis. Actualmente la población Venezolana es

de 27.305.394 habitantes, (censo del año 2001 y proyección de población para el año 2007,online, Instituto Nacional de Estadística), y 2.305.394 son

mujeres, se estima que el número de mujeres con osteopénia es de 800.000 a 1.150.000 y de 300 a 400.000

con osteoporosis. De las estadísticas locales disponibles, la Dr. Riera en Valencia, en mujeres mayores de 50 un

40% para osteopénia y un 25% de osteoporosis lo cual es muy similar a las estadísticas Americanas. Estas

cifras indican que con mayor frecuencia nos encontraremos con este problema en nuestra consulta y debemos prevenir, no dejar pasar, diagnosticar, y tratar a estas pacientes. También es importante señalar que solo el 7% de la población de pacientes expuestas a la enfermedad recibe terapia específica para la osteoporosis, según datos suministrados por Internacional Marketing Services.

El objetivo primario del tratamiento de la osteoporosis es la prevención primaria ó secundaria de las fracturas, no estamos tratando de modificar un parámetro de laboratorio, la DMO o variaciones en los marcadores

bioquímicos cuando son accesibles, estamos tratando de asegurar una mejor calidad de vida del paciente que

envejece, que llega a edades avanzadas, que recibe terapias que colocan en situación de riesgo su salud

esquelética, mediante la prevención de la fractura.

Los resultados del estudio FIT (Fracture Intervention Trial de Denis Black y Steven Cummings) un estudio

de 3,8 años de seguimiento, en el cual se compara el riesgo relativo de mortalidad de la población que se

fractura en relación a la población basal (que no presentó fractura durante el estudio) ilustran

claramente el incremento en la mortalidad de la población después de padecer una

fractura clínicamente diagnosticada; se duplica el riesgo de muerte después

de alguna fractura, es 7 veces mayor el riesgo de muerte después de la fractura de cadera, y 9 veces mayor

después de la fractura vertebral. Estos resultados han sido confirmados en otros ensayos clínicos donde se

determinan las incidencias de fractura de las poblaciones y sus respectivas comorbilidades asociadas

de los diferentes a antiresortivos.



Actualmente manejamos el concepto de osteoporosis Según la Conferencia

Consenso del Instituto Nacional de salud (NHI- 2001): donde se le da mayor relevancia en la génesis de la fractura, al compromiso de la fuerza y resistencia ósea. Y ¿de que depende la resistencia ósea?, de los factores que integran la densidad y calidad

del hueso. La calidad del hueso depende de factores que integran las propiedades estructurales del hueso como lo son la macroarquitectura, la microarquitectura, la actividad metabólica ósea representada por el recambio óseo, el pico de masa ósea alcanzado por el adulto y las características materiales del hueso formadas por la mineralización del tejido, el contenido de colágeno y de otras proteínas además del microdaño óseo acumulado. Todos estos elementos conforman la característica de dureza o flexibilidad de cada hueso del organismo de acuerdo a su función. Uno de los objetivos importantes del tratamiento debe ser preservar la función metabólica ósea, es decir un remodelado adecuado que permita al hueso la renovación permanente de su

tejido. Un elemento importante que compromete la resistencia y calidad ósea es el establecimiento de la fractura, una vez que el hueso se fractura, se pone en evidencia el compromiso estructural de su resistencia lo cual hace que la fractura perse sea un importante factor de riesgo que evidencia el deterioro de la calidad ósea. La presencia de una fractura vertebral representa un factor de riesgo poderoso para la ocurrencia de futuras fracturas vertebrales, resaltando la necesidad de una intervención temprana y la importancia de prevenir la ocurrencia de la primera fractura vertebral. La intervención farmacológica mas conocida e investigada en el tratamiento

de la osteoporosis es el uso de los medicamentos antireabsortivos ahora

llamados anticatabólicos; éstos reducen el riesgo de fractura a través de la

modulación del remodelado óseo, rellenando el espacio de reabsorción ósea En este proceso intervienen varios mecanismos: incremento de la mineralización - que es justamente el mecanismo de acción de los bifosfonatos-, corrigiendo el desbalance que existe entre la reabsorción y la formación - de esta manera se previene el daño microestructural-, evitando la perforación de la placa trabecular- previniendo la pérdida de nuevas trabeculas-, y disminuyendo el número de sitios intensificadores de tensión lo que permite la preservación de la arquitectura ósea. Por otro lado se incrementa la DMO, la trabecularidad del hueso se mantiene, se preserva grosor cortical, todo ello

contribuye a disminuir la incidencia de fracturas.

Medicamentos con efecto antireabsortivo,, utilizados desde hace mas de 3 décadas, los estrógenos. El WHI (Women Health Initiative), demostró efectividad en la reducción de riesgo de fractura de 34% a nivel vertebral y de cadera R1,P - C – P,R2.

Desde hace mas de 25 años se han venido estudiando los Bifosfonatos, sin embargo no es sino hasta el año 95 con las Publicaciones de Liberman y Cummings y Black en el 96 y 98 con los estudios FIT cuando se estableció la eficacia de los Bifosfonatos ( Alendronato) para el tratamiento de la osteoporosis. El ácido bifosfórico les confiere a los bifosfonatos una alta afinidad por la superficie ósea, una vida media baja, una muy baja biodisponibilidad y un perfil de efectos sistémicos bajos a diferencia de otros antireabsortivos. La alta afinidad por la superficie ósea es una gran ventaja ya que, una mínima cantidad del fármaco absorbida puede ejercer un importante efecto en el remodelado óseo. En el interior de los osteoclastos, son las cadenas R2, las que determinan la potencia y mecanismo de acción del fármaco a través de la inhibición de la enzima Farnesyl Farnesyl Bifosfonato sintetasa (FPP-S) y la Geraniyl Geranyl PP-S, interfiriendo en la actividad osteoclástica: organización del cito esqueleto, tráfico de vesículas, formación del borde en cepillo y con la exposición prolongada se induce también la apoptosis celular. La estructura molecular básica de los Bifosfonatos es similar y la diferencia radica en los radicales R1 y R2 que les confieren la afinidad ósea y la potencia a los Aminobifosfonatos. El R2 unido al carbono central es el que le confiere la potencia al bifosfonato y es el que va a producir la inhibición enzimática a nivel de las sintetetas, mientras que el R1 da la afinidad al hueso y en la mayoría de los

Bifosfonatos es el grupo hidroxilo el que le confiere esa propiedad. La diferencia entre los Aminobifosfonatos radica en la variación de esta molécula que va a producir en estos Bifosfonatos un efecto de supresión del recambio mas acentuado por lo que la mayor potencia de las nuevas moléculas permite una dosificación menor. Los Bifosfonatos que tienen hasta el momento datos de seguridad a largo plazo son el Alendronato y el Risedronato. Por lo que habrá que esperar por los ensayos clínicos a mayor tiempo de los medicamentos de última generación que ofrecen una mayor potencia que los ya conocidos para evaluar su seguridad y efecto en la microarquitectura ósea.

La experiencia a largo plazo con Alendronato derivada del FLEX Study (FIT long-Term Extensión) el cual mantiene la evidencia de 50% de reducción de riesgo de fractura vertebral, 55% de reducción de riesgo de fractura no vertebral con un 78% de reducción en la

fractura vertebral clínica. Actualmente la administración simultánea de Colecalciferol al Alendronato le provee de una ventaja mas para el tratamiento de la osteoporosis asegurando un suministro adicional de vitamina D al tratamiento.

El Risedronato, aminobifosfonato nitrogenado de segunda generación, cuyo anillo nitrogenado le genera mayor potencia- una menor dosificación, tiene una efectividad demostrada del 49% en RRR a nivel fractura vertebral, con una RRR en 6 meses a este nivel de 61 a 65% , y una efectividad a nivel no vertebral de un 33 a 39%.

Recientemente una revisión de cohorte comparativa entre Risedronato y Alendronato muestran unas tasas de incidencia de fractura de cadera y no vertebrales inferiores en las pacientes tratadas con Risedronato a las pacientes tratadas con Alendronato durante el primer año de tratamiento.

El Ibandronato, un potente bifosfonato de tercera generación, en estudios en fase III presenta una RRR FX vertebral de un 62% , no hay estudios para punto final cadera y la supresión del recambio óseo es mas acentuada. Ofrece la ventaja de dosificación mensual oral o endovenoso mensual a trimestral, sin embargo hacen falta estudios a largo plazo y en diferentes poblaciones para afianzar su efectividad y seguridad. Las mujeres se inclinan a una menor frecuencia de la toma por su comodidad y facilidad a largo plazo, es decir una toma oral mensual al tratamiento semanal, sin embargo el paciente debe permanecer mayor tiempo sin comer después de la toma(1h).

El Zolendronato otro potente bifosfonato nitrogenado, utilizaado, para demostrar la efectividad de dosificaciones intermitentes de Bifosfonatos, 1 vez al año de uso endovenoso. Culminando la fase III, el estudio pivote de fractura para Zolendronico, después de 3 años, se presentaron unas cifras de RRR de fracturas a nivel vertebral de 70% y a nivel de cadera de un 40%. Tiene la ventaja de experiencia clínica a otras dosificaciones en enfermedad de Pager y otras patologías óseas y parece ejercer una supresión del recambio óseo sumamente acentuada.

El Pamidronato es ya un bifosfonato conocido usado como potente inhibidor de la reabsorción ósea en otro tipo de patologías como enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, Hipercalcemia maligna o Metástasis óseas, uno de los elementos a considerar hoy en día en relación a estos bifosfonatos de tercera generación en la acentuada supresión del recambio óseo, y la seguridad de su uso a nivel de calidad óseo a largo plazo por lo cual debemos seguir evaluando los estudios a largo plazo ya que las publicaciones recientes

de complicaciones óseas como la Osteonecrosis de mandibula hacen reflexionar del potencial peligro que pueda tener las supresiones acentuadas a largo plazo del recambio óseo en algunos pacientes.

Por último y aunque no es un medicamento exclusivamente antireabsortivo, sino de acción mixta y no es un bifosfonato tenemos el Ranelato de Estroncio es un oligoelemento similar al calcio ó magnesio, que además de su efecto antireabsortivo posee un efecto osteoformador. Promueve la formación ósea por estimulación de los osteoblastos y reduce la reabsorción ósea inhibiendo la actividad y diferenciación de los osteoclastos.

Recientes resultados de dos largos estudios en fase III conducidos en mujeres PMO, estudios SOTI y TROPOS, demostraron que 3 años de tratamiento con dosis orales diarias de RNES 2gr RRRFx vertebral en un 44%, no vertebral y cadera en 41% vs. Placebo. En prevención RNES 1 gr. diario incremento la DMO a nivel de cadera y columna.

Hoy en día al decidir entre las terapias disponibles actualmente para la osteoporosis, contamos con una variedad de medicamentos que nos permiten individualizar cual es la mejor opción para cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Russell RG, Croucher Pi, Rogers MJ. Biphosphonates: pharmacology, mechanism of action and clinical uses. *Osteo Int* 1999, 9:566-80.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA,Palermo L, Laroix AZ 1998. Alendronate reduces the risk of vertebral fractures in women without preexisting vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
- Jean Yves Reginster. Datos estadísticos de la elevada prevalencia de la insuficiencia de vitamina D sérica y sus implicaciones para la salud. *Cur Med Res Opin* 2005;21: 579-585.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner MC, Hochberg MC, Nevitt MC, MC,Cummings SR Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C. Randomized trial of the effects of Risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83-91.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffit L, Adachi J 2002, *Metanalyses of therapies for postmenopausal*

- osteoporosis. II Metanalyses of alendronate for the treatment of post-menopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-516
- Chestnut CH, Rosen CJ. Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effect of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 2001;16:2163-2172
- Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with metaanalyses. *J Bone Min Res* 2004;19:330-337
- McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' guides to the medical literature XIX. Applying clinical trial results. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *J Am Med Assoc* 1999;282:37-47
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL. Efectividad de los bifosfonatos en las fracturas novertebrales y de cadera en el primer año de tratamiento: estudio REAL. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
- McClung M. Single infusion of Zoledronic acid 5 mg provides sustained benefits in BMD and biomarkers at 12 months in postmenopausal women with low bone mineral density and prior alendronate therapy. Presented at 28th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, 15-19 Sept 2006, Philadelphia, USA.
- Reid IR, Miller P, Brown J. A single infusion of zoledronic acid improves remission rates in Paget disease: a randomized controlled comparison with risedronate. *N Engl J Med* 2005;353:898-908
- Bamias A, et al. Osteonecrosis of the Jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-8587
- Segal E, Tamir A, Ish Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 859-62
- Meunier PJ, Roux C, Seeman Ego, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-129

## TERAPIA SECUENCIAL

*Dra. Maria Hercilia Esteva Spinetti*

Medicina Interna-Reumatología-Hospital Central de San Cristóbal, Táchira, Venezuela.

Algunas medicaciones han sido efectivas al reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas. Tanto las fracturas vertebrales como no vertebrales pueden ser reducidas entre un 30-65% con el uso de agentes anticatabólicos (raloxifeno, alendronato, y risedronato) o por agentes anabólicos (hormona paratifoidea, PTH, teriparatide, y ranelato de estroncio).

Estas medicaciones han sido investigadas en ensayos aleatorizados-placebo-controlados. Dichos estudios han proporcionado la información sobre la eficacia y seguridad a largo plazo. Sin embargo, la mejor estrategia terapéutica sobre el uso de estas medicaciones en individuos de alto riesgo todavía es incierta. Por ejemplo, los méritos relativos de empezar tratamiento con un agente anabólico o un agente del anticatabólico no han sido comparados. La edad del paciente, la severidad de la osteoporosis (la densidad mineral ósea y los factores de riesgo), las preferencias y capacidad de adherencia del paciente, deben ser categorizadas para decidir la modalidad de terapia a utilizar.

Se han evaluado modalidades de tratamiento entre ellos, las terapias combinadas, los resultados obtenidos no han sido satisfactorios con PTH y terapia con Bisfosfonatos. En contraste, el uso de PTH-bisfosfonato,

en modalidad secuencial y sostenida promete ser beneficiosa para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica severa, con por lo menos dos fracturas vertebrales. Sin embargo, no se conoce aún, sobre las sinergias potenciales entre las medicaciones en lo que se refiere a la reducción de riesgo de fractura.

No se han comparado los regímenes sincrónicos y secuenciales en los ensayos clínicos aleatorizados, y tales ensayos serían extremadamente difíciles de diseñar. No obstante, los datos disponibles permiten sugerencias con respecto a las estrategias del tratamiento. El paso más importante es decidir y empezar con el tratamiento más eficaz (el raloxifene, bisfosfonatos, teriparatide, o ranelato de estroncio) en los pacientes de alto riesgo para las fracturas. Deben darse los pacientes la información detallada sobre los beneficios potenciales y las modalidades del tratamiento a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Audram Maurice. Drug combination strategies for osteoporosis. *Joint Bone Spine* 73 (2006) 374-378.
- Bilezikian JP, Rubin MR *Curr Osteoporosis Rep.* 2006 Mar; 4(1):5-13.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment



- of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73–9.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- Debiais F. Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:465–70.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745–51.
- Minne H, Audran M, Simoes E, Obermayer-Pietsch B, Sigurdsson G, Nicholson T, et al., For the EuroFos Study Group. Response of BMD and back pain to 12 months of teriparatide (rhPTH 1–34) in patients with and without prior antiresorptive treatment: one-year-interim results from calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:620–8.
- Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005;353:566–74.
- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129–34.
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555–65.
- Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk—a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007 Jan;18(1):45–57.

## OBESIDAD Y SINDROME METABÓLICO EN NIÑOS.

### *Prevalencia y Fisiopatología.*

Dra. Angela M. Farías Yáñez.

La obesidad es el aumento de tejido graso corporal como resultado de un balance energético positivo, originado a su vez por un desequilibrio permanente entre la ingesta de alimentos y el gasto energético que se relaciona con un índice de masa corporal mayor al percentil 97 (Fundacredesa). La obesidad es un trastorno nutricional que ha aumentado su prevalencia en países industrializados y no industrializados. En Venezuela las cifras de malnutrición por exceso aumentaron para el 2004 a 13,7% en niños y adolescentes (7-14 años) (SISVAN 2004). Entre los factores involucrados en el aumento de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial se encuentran los cambios desfavorables en el estilo de vida: aumento de la ingesta de calórica y disminución de la actividad física. Dado el aumento del sobrepeso en los adolescentes americanos en la última década no es sorprendente la presencia y aumento de síndrome metabólico en estos niños y adolescentes. Sin embargo, a pesar que el síndrome metabólico ha sido extensamente estudiado en adultos es mucho menos conocido en niños.

El síndrome metabólico (SM) es un grupo de alteraciones metabólicas y clínicas consideradas cada una de ellas como de riesgo cardiovascular, y que tienen una tendencia a agregarse confirmando mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con o sin diabetes; así se presentan en un individuo, con una base fisiopatológica central que es la resistencia a la insulina, y producen como

consecuencia un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2. Se ha definido según el panel de tratamiento de adultos (ATP III) como la presencia de tres de las siguientes anomalías: Hipertrigliceridemia (adolescentes >110 mg/dl-P90), bajas concentraciones del colesterol de lipoproteína alta densidad (C-HDL:  $\leq$  40mg/d-P10l) hiperglicemia en ayunas (>110 mg/dl), aumento de la circunferencia abdominal (>P90), hipertensión arterial ( $\geq$ P90). Sin embargo, no hay un acuerdo en los criterios para su definición en niños y los cambios en el crecimiento y desarrollo, así como las diferencias sexuales complican los puntos de cortes para estos factores de riesgo.

La prevalencia del síndrome metabólico es muy dispar y depende de los criterios de definición utilizados, los puntos de cortes y del tipo de población estudiada. A pesar de ello, se estima que se sitúa entre el 3 y el 4 % muy por debajo de la población adulta. En adolescentes Americanos obesos (IMC: >P P85) entre los 12 y los 19 años se encontró una prevalencia del 35,5%, en poblaciones europeas entre 8 y 18 años las cifras son del 8.9%. Es más frecuentes en los niños y adolescentes obesos que en los que tienen peso normal. Por tanto, se puede afirmar que la prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado con el aumento de la obesidad.

La hiperglicemia forma parte del síndrome metabólico y esta relacionada con mayor riesgo cardiovascular. El síndrome metabólico es multifactorial y entre ellos se

encuentra la obesidad la cual es la principal causa de la resistencia a la insulina, sobre todo en la infancia. El tejido adiposo abdominal refleja la grasa visceral y se considera metabolitamente muy activo, mostrando gran sensibilidad para la liberación de ácidos grasos libre con efecto citotóxico y con capacidad de almacenarse a nivel hepático alterando el metabolismo de dicho órgano, lo que contribuye aun más a la resistencia a la insulina. La asociación entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular esta relacionada con el grado de obesidad y con la distribución de la grasa corporal. La adiposidad y la resistencia a la insulina ha sido reportada en adultos y niños la perdida de peso lleva un aumento en la sensibilidad en adultos y adolescentes.

El tejido abdominal está involucrado además en la secreción de citocinas pro inflamatoria como la interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-2), que pueden alterar la tolerancia a la glucosa y dado el estado pro inflamatorio crónico de la obesidad pueden detectarse niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad (> 3mg/L). La adiponectina esta disminuida y contribuye aún más a la resistencia a la insulina.

La fisiopatología del desarrollo de la diabetes tipo 2 es compleja y multifactorial. La obesidad lleva a la resistencia la insulina e incrementa los niveles circulantes de la insulina. En algún punto se pierde el control de la glicemia y se produce la intolerancia a la glucosa; y finalmente se produce la diabetes tipo 2. Sin embargo, no todos los individuos obesos desarrollan intolerancia a los carbohidratos. Los factores que permiten que algunos individuos desarrollen diabetes tipo 2 no son bien conocidos, y es que hay factores genéticos involucrados y estos marcadores genéticos pueden ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo a tener diabetes.

En la resistencia a la insulina se produce un aumento de la gluconeogénesis y glucogenólisis, y una disminución de la captación periférica de glucosa, lo que trae como consecuencia la hiperglicemia en ayuno o la intolerancia a la glucosa, y cuando falla la célula beta se manifiesta la diabetes mellitus.

La alteración en el metabolismo de los lípidos que caracteriza a los pacientes con SM es la elevación de los triglicéridos, disminución de C-HDL. El valor de C-LDL puede ser normal pero son más aterogénicas porque son más pequeñas y densas.

La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se puede originar por la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo, la cual produce un aumento en la liberación de los ácidos grasos libres (AGL), un mayor aporte de éstos al hígado y un

aumento e la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, las cuales, intercambian triglicéridos por esteres de colesterol con las moléculas HDL y LDL dando lugar a la aparición de partículas de HDC ricas en triglicéridos que son degradada, disminuyendo así sus niveles plasmáticos, por otra parte, las partículas de LDL ricas en triglicéridos son hidrolizadas por la lipasa adherida al endotelio (LPL), generando partículas de LDL pequeñas y densas. Este perfil alterado aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La hipertensión arterial (HTA) forma parte del síndrome metabólico y presenta gran asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina. Múltiples mecanismos contribuyen al desarrollo de la hipertensión y es difícil aislar la contribución de la obesidad y/o hiperinsulinemia.

Múltiples mecanismos contribuyen al desarrollo de la hipertensión y es difícil aislar la contribución de la obesidad y/o hiperinsulinemia.

Hiperinsulinemia aumenta la retención renal de sodio e incrementa el "clearance" de agua libre. La resistencia insulina está también asociada con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y estimula el crecimiento del músculo liso vascular; efectos que conllevan a la vasoconstricción e hipertensión arterial. Adolescentes obesos pueden tener un aumento de la resistencia vascular que puede disminuir con la pérdida de peso, por otro lado hay una fuerte influencia de la genética en la presión sanguínea en la infancia que se puede intensificar con la presencia de otros factores de riesgo.

Los niveles de insulina son más altos en pacientes con hipertensión arterial esencial que en pacientes con tensión arterial normal. Más del 50% de los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen resistencia a la insulina siendo este el grupo de mayor riesgo para enfermedad cardiovascular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Steinber J, Stephen R, Daniela. Obesity, Insulin Resistant, Diabetes and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation* 2003;107:1448-1453.
- Srinivasan S, Myers L, Berenson Gerald. Predictibilidad of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (síndrome X) in young adulthood. *Diabetes* 2002;51:204-209.
- Jessup A, Harrell J. The Metabolic Síndrome: Look for it in Children and Adolescents, Too; *Clinical Diabetes* 2005;23(1):26-32.
- Duncan G, Li S, Zhou X. Prevalence and Trends of a Metabolic Syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2438-2443.

Cook S, Wetzman M, auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a Metabolic Síndrome phenotype in Adolescents. Arch Pediatr Adolesc 2003;157:821-827.

Steinber J. Diagnosis of the Metobolic Syndrome in children. Curr Opin Lipidol 2003;14:555-559.

Lozano B. Síndrome Metabólico en la Infancia. Bol Peditr 2006;46(198):292-299.

Fernandez JR, Redden DT, Pitrobelli A, Allison DB. J Pediatr 2004;245:439-44.

Saland J Update on the metabolic síndrome in children. Curr Opin Pediatr 2007;19:183-191.

Cruz M, Weigenserrg M, Huang T, Ball G, Shaibi G, Goran M. the Metabolic yndrome in Overweight Hispanic Youth

and the Role of Insulin Sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(1):108-113.

Cruz M, Shabi G, Weigenserrg M, Spuijy-Metz D, Ball G, Goran M. Pediatric Obesity and Insulin resistance: Chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. Annu Rev Nutr 2005;25:435.68.

Weiss R Caprio S. The metabolic consequence of childhood. Best Practice & Research Clinical Endocrinol Metabolism 2005;19(3):405-419.

Artz E, Haqq a, Freemark M. Hormonal and Metabolic Consequences of Childhood Obesity. Endocrino Metab Clin N Am 2005;34:643.658.

## SINDROME METABOLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. DIAGNOSTICO Y CONSECUENCIAS.

*Dra. Joalice Villalobos.*

Hospital de Especialidades Pediátricas. Centro Médico Paraíso. Maracaibo, Venezuela.

Desde hace varios años, a los Pediatras nos ha tocado conocer y discutir sobre enfermedades que tradicionalmente afectaban a la población adulta, los cuales ahora son problemas emergentes en la población pediátrica como son: Obesidad, Dislipidemias, Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular (ECV). Al mismo tiempo se incorpora como tema de discusión pediátrica al Síndrome Metabólico, el cual asocia los diferentes factores de riesgo para ECV, los cuales traducen una base fisiopatológica común donde juegan un papel fundamental la resistencia insulínica.

El diagnóstico de Síndrome Metabólico es fundamentalmente clínico, con el auxilio de pruebas complementarias básicas.

Iniciando con la anamnesis, se deben investigar los antecedentes familiares de obesidad, dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial y ECV a edades tempranas (<55aB&, <65a@&), en cuanto a los antecedentes personales debemos evaluar el control pediátrico previo con la evolución del peso y talla en el tiempo, así como los hábitos de alimentación y actividad física.

En cuanto al examen físico, evaluamos las características fenotípicas, lo cual nos ayuda a establecer diagnósticos diferenciales, distribución de grasa corporal, presencia de acantosis nigricans, y medición de presión arterial. Se realiza la evaluación antropométrica con determinación de peso, talla, índice de masa corporal, pliegues cutáneos, circunferencia abdominal, contrastando con los parámetros de referencia correspondientes para edad y sexo.

Las exploraciones complementarias están orientadas tanto al diagnóstico de síndrome metabólico como determinación de otros factores de riesgo, según el caso

se pueden incluir: glicemia en ayunas, perfil lipídico, insulinemia, proteína C reactiva, transaminasas, fibrinógeno.

A través de los años se han establecido varios criterios diagnósticos para Síndrome metabólico, con el objetivo de determinar en la práctica clínica los pacientes con mayor riesgo.

Organización Mundial de la Salud. 1999

- Hiperglicemia en ayunas, Tolerancia glucosada alterada, Diabetes Mellitus o Resistencia a la insulina.
- Dos o más de los siguientes
- Hipertensión arterial
- Hipertrigliceridemia y/o Hipercolesterolemia
- HDL bajo
- Obesidad abdominal o IMC >30 kg/m<sup>2</sup>
- Microalbuminuria

Esta definición se caracteriza por incorporar a la Diabetes Mellitus a la definición, lo cual incrementa el riesgo a ECV en una manera dramática en relación a los que no son diabéticos, implica la medición de insulina y microalbuminuria, lo cual no es factible en todas las poblaciones, y utiliza indistintamente el valor de circunferencia abdominal e índice de masa corporal, los cuales tienen un riesgo para ECV diferente<sup>1</sup>.

Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001

Tres o más de los siguientes:

- Obesidad Abdominal: Circunferencia abdominal > 102 cm B...y > 88 cm @&.
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl.
- HDL colesterol  $\leq 40$ mg/dl B...y  $\leq 50$ mg/dl @&
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg
- Glicemia en ayunas  $\geq 110$  mg/dl



Esta definición se caracteriza por colocar en primer lugar a la obesidad abdominal, y por determinaciones de laboratorio simples, que le dan practicidad y posibilidad de utilización en diferentes escenarios. Es una de las más utilizadas<sup>1</sup>.

Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. AACE

- Sobrepeso
- Hipertrigliceridemia
- HDL-c bajo
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa
- Hiperglicemia en ayunas
- Otros: Historia familiar de: DM tipo 2, HTA, ECV, SOP; vida sedentaria, edad avanzada

Esta definición hace una asociación de los diferentes factores de riesgo para ECV que plantean diferentes autores, sin embargo no define el número de factores de riesgo que deben estar involucrados, dejando el diagnóstico al juicio clínico<sup>1</sup>.

Síndrome metabólico en niños

La mayoría de los autores ajustaron los criterios del ATP III, para ser utilizados según los parámetros de referencia según edad y sexo, de la siguiente manera<sup>1,2</sup>:

Tres o más de los siguientes:

- Obesidad Abdominal (>p90)
- Hipertrigliceridemia (>110mg%)
- HDL colesterol Bajo (<40mg%)
- Hipertensión Arterial (>p90)
- Hiperglicemia en ayunas ( $\geq 100$  mg%)

Como demuestran las clasificaciones y los diferentes estudios realizados tanto en niños como en adolescentes, adquiere relevancia la importancia de la obesidad abdominal como signo cardinal a tomar en cuenta. Una de las razones es que la circunferencia abdominal (CA) tiene un bajo error intraobservador e interobservador, es fácil de medir y más reproducible que otras medidas, como la del pliegue cutáneo<sup>3</sup>. Además está demostrado en adultos, que la medida de CA es un indicador de masa grasa intraabdominal y se relaciona más directamente con el riesgo de ECV y un perfil lipídico aterogénico que la obesidad determinada por índice de masa corporal (IMC)<sup>4</sup>.

La circunferencia abdominal es un predictor de insulino resistencia en niños y adolescentes y podría ser incluida en la práctica clínica como una herramienta simple para identificar mayor riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2<sup>3,5</sup>. El estudio de Bogalusa demostró que la grasa

abdominal determinada por CA en niños de 5-17 años se asoció con concentraciones anormales de Triglicéridos, HDL, LDL e insulina.

Revisando las evidencias que tenemos de las consecuencias que puede traer para una persona tener los factores involucrados en el síndrome metabólico, encontramos que en el estudio de Framingham, el síndrome metabólico, por sí solo predijo aproximadamente el 25% de la ECV de reciente aparición; determinando un riesgo a 10 años de ECV para hombres en un 20%, y para mujeres 10%<sup>1</sup>.

Por otro lado el ATP III identificó a la ECV como la principal consecuencia clínica del Síndrome Metabólico, sin embargo resalta que la mayoría de las personas con este síndrome tienen resistencia insulínica, lo cual confiere un riesgo incrementado para Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, y cuando ésta última está presente se incrementa ampliamente el riesgo para ECV. Además de la ECV y DM tipo 2, las personas con Síndrome Metabólico son susceptibles a otras condiciones como son: síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática, litiasis vesicular, asma y trastornos del sueño<sup>6</sup>. Existen varios trabajos realizados en la población pediátrica donde se pone en evidencia la presencia y se evalúan los diferentes componentes del síndrome metabólico como factor de riesgo. El estudio de Bogalusa, evaluando niños y adolescentes con edades comprendidas entre 8 y 17 años demostró que el IMC e insulínemia basal son predictores de Síndrome Metabólico en la adultez temprana<sup>7</sup>. Freedman encontró que aproximadamente 60% de los jóvenes obesos, tienen al menos un factor de riesgo para ECV, incluyendo elevación de la presión sanguínea, lípidos anormales y elevación de la insulina; y más del 25% tienen 2 o más de estos factores de riesgo<sup>8</sup>. La Diabetes Mellitus tipo 2 ocurre entre 8 y 45% de la Diabetes Mellitus recién diagnosticada en jóvenes menores de 19 años<sup>9</sup>.

En el mismo orden de ideas se ha encontrado que la presión arterial está elevada en 20-30% de los niños con sobrepeso en edades comprendidas entre 5 y 11 años, y 20% de los niños de 5 a 10 años con IMC  $\geq 85$  percentil tienen colesterol total elevado<sup>8</sup>.

Estudios realizados en nuestro país han determinado en niños y adolescentes obesos un 39% de perfil lipídico alterado<sup>10</sup> y valores de insulínemia elevada entre un 55 y 80%. Además la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes recién diagnosticados alcanza un 4 a 5%<sup>11</sup>.

En conclusión, los factores involucrados en el Síndrome Metabólico están presentes en la población pediátrica, de allí la importancia de su identificación, dirigida a una intervención temprana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of Metabolic Syndrome in American Adolescents. *Circulation* 2004;110:2494-2497.
2. Posadas-Romero C. Obesidad y Síndrome Metabólico en Niños y Adolescentes. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13(3). S25-S46.
3. Hirschler V, Delfino A, Clemente G, Aranda C, Luján M, Pettinicchio H, Jadzinski M. Arch argent pediatr 2005; 103(1): 7-13.
4. Lemieux I, Pascot A, Couillard Ch, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic Waist: A marker of atherogenic metabolic triad. *Circulation* 2000;102:179-184
5. Hirschler V, Aranda C, Luján M, Maccalini G, Jadzinski M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:740-744
6. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004;109:433-438.
7. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of Childhood Adiposity and Insulin for Developing Insulin Resistance Syndrome (Syndrome X) in Young Adulthood. *Diabetes* 2002; 51(1): 204-209.
8. Freedman DS, Dietz W, Srinivasan SR, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Study. *Pediatrics*, 1999; 103: 1175-1182.
9. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105:671-680
10. Velásquez ME, Villalobos L, Manzanero N, Gáffaro L, Maulino N, García M, Merino G, Pérez M. Arch Venez Puer Ped 2003; 66(3): 23-19.
11. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro L, García M, Merino G, Pérez M, Bracho G, Bolívar M. Rev Ven Endocrinol Metab 2004;2:18-23.

### Enfermedad tiroidea: orientación diagnóstica

## CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES

**Dra. Isabel Benítez**

Coordinadora de la Unidad de Diabetes y Endocrinología. Hospital "José Gregorio Hernández" Trujillo, Venezuela.

Aunque la enfermedad nodular tiroidea es una patología bastante frecuente, los carcinomas tiroideos son relativamente raros, estos constituyen el 1% de los tumores malignos. La tasa de incidencia del carcinoma tiroideo varía a nivel mundial entre 0,5 a 10 casos por 100.000 habitantes, sin embargo es la condición maligna endocrina más frecuente (90%) y causa más muertes que todos los cánceres endocrinos combinados, (64%). (AACE, 1997)

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER TIROIDEO

- 1) **Originados de Células Foliculares:**
  - a) Bien Diferenciados:
    - Papilar - Folicular - Células de Hurthle
  - b) Indiferenciados:
    - Anaplásico - Células pequeñas.
- 2) **Originados de Células C:**
  - a) Carcinoma Medular
- 3) **Misceláneos:**
  - a) Sarcomas.
  - b) Linfomas
  - c) Tumores metastáticos.

Guell R, 1998; García R et al, 1999.

Del total de los carcinomas tiroideos, el 80% al 90% provienen de células foliculares y son carcinomas bien

diferenciados, de estos el 70% corresponden a carcinoma papilar y en general implican un buen pronóstico. Sin embargo, la mortalidad persiste a 30 años en 12 % tras recidiva local y en un 43% luego de la aparición de metástasis a distancia. Las principales causas de muerte son insuficiencia respiratoria (43%), asfixia (13%), hemorragia (15%) y falla circulatoria por obstrucción de la vena cava (15%).

### FACTORES PRONÓSTICO PARA EL CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO

- a) **Dependientes del paciente:**
  - Edad < 15 años ó > 45 años.
  - Sexo masculino
  - Historia familiar de cáncer de tiroides
  - Historia previa de irradiación.
- b) **Dependientes del tratamiento:**
  - Retraso en el Dx y Tratamiento
  - Cirugía < que tiroidectomía total ó casi total
  - Retraso en la totalización de la tiroidectomía
  - Falla en el tratamiento con <sup>131</sup>I.
  - Falla en la supresión de TSH.
- c) **Dependientes del tumor:**
  - Tumor > 4 cm.
  - Multifocalidad.
  - Extensión extratiroidea.
  - Invasión vascular.

- Metástasis linfáticas.
- Formas histológicas agresivas.
- Concentración baja o ausente de <sup>131</sup>I.
- Metástasis a distancia.

#### d) Dependientes del seguimiento:

- Falla en determinar Tg y realizar rastreos.
- Falla en reconocer elevaciones de Tg.

Tennvall J., et al, 1985; Larrad, J. 2005

### TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES METAS DEL TRATAMIENTO INICIAL

Excéresis completa del tejido patológico existente en cuello (tumor primario, invasión fuera de la cápsula y nódulos linfáticos afectados).

Minimizar la morbilidad relacionada con la enfermedad y efectos del tratamiento.

Permitir una exacta estratificación de la enfermedad.

Facilitar el tratamiento postoperatorio con <sup>131</sup>I.

Permitir una adecuada vigilancia para recurrencia de la enfermedad.

Disminuir el riesgo de recurrencia y metástasis.

Con la finalidad de lograr estas metas se recomienda un estudio de extensión previo que permita plantear el tipo de intervención ideal. Este podría ser realizado con una gammagrafía con yodo-talio ó sólo con talio y la ecografía cervical más citología de la adenopatía sospechosa.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La curación del carcinoma diferenciado de tiroides se inicia en quirófano con un planteamiento correcto y la técnica quirúrgica adecuada. Las opciones quirúrgicas están limitadas a dos posibilidades:

Tiroidectomía casi total: se remueve todo el tejido tiroideo visible dejando sólo una pequeña cantidad (<1gr) cerca de la inserción del nervio laríngeo recurrente.

Tiroidectomía total. La lobectomía es considerada como el único tratamiento necesario sólo en los casos de carcinoma papilar intratiroideo, aislado, pequeño, en ausencia de metástasis a ganglios cervicales y en pacientes de bajo riesgo.

Justificación de la Tiroidectomía total:

Permite el uso del <sup>131</sup>I: ablación de restos y diagnóstico y tratamiento de persistencias, recidivas y mt.

Permite el uso de Tg para seguimiento.

Evita recidivas en el lóbulo contralateral.

Evita la transformación en carcinoma anaplásico.

Aumenta la supervivencia en Tu > 1 cm.

Disminuye la necesidad de reintervención.

En cuanto a la actuación sobre ganglios linfáticos es recomendable la disección de los ganglios del

compartimiento central y la disección ipsilateral ó bilateral radical modificada (compartimiento II-V) si se demuestra afectación ganglionar y en todos los pacientes con alto riesgo.

Una vez realizada la cirugía, debe hacerse la estratificación del paciente, ya que nos permite establecer:

El pronóstico individual de cada paciente.

La terapia postoperatoria adecuada: <sup>131</sup>I y supresión de TSH.

Determinar la secuencia y la intensidad del seguimiento.

La unificación de criterios sobre el tratamiento en el equipo médico.

Existen muchos sistemas de clasificación, pero el sistema TNM es el más recomendado para todos los tumores incluido el cáncer de tiroides, por considerar que identifica mejor los factores necesarios para la clasificación individual de riesgo de cada paciente.

### TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Se ha considerado como parte del tratamiento obligatorio del cáncer diferenciado de tiroides, sin embargo actualmente representa un tema controversial en cuanto a sus beneficios en ciertas situaciones y la necesidad de aplicación a todos los pacientes, pues actualmente algunos autores sugieren obviar la ablación en sujetos de bajo riesgo (Tu < 1,5cm y sin afectación ganglionar, en pacientes jóvenes y con tumores pequeños). Se ha visto además que no existen diferencias en las recidivas a 30 años tras la utilización de dosis bajas (29 a 50 mCi) y altas (51 a 200 mCi). (Rubial M.A., et al, 2005) Por el contrario hay quienes sugieren que la terapia de ablación del tejido remanente con <sup>131</sup>I debería ser usada en todos los pacientes ya que destruye los restos microscópicos del cáncer, facilita la detección de enfermedad persistente ó recurrente con rastreos corporales y mejora la sensibilidad de la Tg para el seguimiento

### PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO ABLATIVO CON RADIOYODO

Para todos se recomienda una dieta pobre en yodo (< 50ug/día) 2 semanas antes del tratamiento.

Con Retiro de T4:

Retiro de la toma de LT4 durante 4 a 6 semanas ó

Retiro de toma de LT4 e inicio de toma de T3 50ug/día durante 3 semanas.

Retiro de toma de T3 durante 2 semanas.

Demostración de elevación de TSH > 30 mU/l.

Toma de muestra para TSH, Tg y Ac-Tg y administración de <sup>131</sup>I.

Reinicio del tratamiento con LT4 entre el día 2 y 5 del <sup>131</sup>I.



Realización de rastreo de 3 a 10 días después de la administración del <sup>131</sup>I.

**Con TSH recombinante humana:** La administración de TSHrh puede utilizarse cuando: no se tolera el hipotiroidismo, las metástasis se encuentran en sitios potencialmente peligrosos o cuando hay imposibilidad para aumentar satisfactoriamente TSH después de la supresión de tiroxina.

Día 1: toma de muestra para TSH, Tg y Ac-Tg, previa administración de 0,9 mg de TSHrh VIM.

Día 2: se administra una nueva dosis de 0,9 mg de TSHrh VIM.

Día 3 ó 4: administración de dosis terapéutica de <sup>131</sup>I, con determinación de TSH, Tg y Ac-Tg

Realización de rastreo de 3 a 10 días después de la administración del <sup>131</sup>I.

La ablación satisfactoria de restos tiroideos es definida como la ausencia de captación en estudios diagnósticos posteriores con <sup>131</sup>I.

#### TERAPIA SUPRESIVA CON TSH

Debido al aumento de la tasa de crecimiento celular como respuesta a la estimulación de TSH en las células del carcinoma tiroideo diferenciado, la administración de dosis suprafisiológicas de LT4 para suprimir TSH es utilizada comúnmente en el tratamiento de este tipo de pacientes. Dosis:

- En pacientes de alto riesgo: LT4: 2,2 a 2,8ug/Kg/día, ajustando el tratamiento individual con el objetivo de lograr TSH < 0,1uU/ml.
- En pacientes de bajo riesgo: se usan dosis sustitutivas de LT4 para obtener TSH de 0,4 a 2uU/ml.

#### SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

En pacientes con tiroidectomía total o casi total, el criterio de ausencia de enfermedad está dado por lo siguiente: no evidencia clínica de tumor, no evidencia de tumor por estudios de imagen, valores de Tg circulante indetectables con TSH > 25uU/ml y con Ac-Tg negativos. El seguimiento es diferente para cada paciente según el riesgo que posea de tener persistencia o recurrencia de la enfermedad.

##### 1) Seguimiento a corto plazo:

A los 6 o 12 meses del tratamiento quirúrgico y con radioyodo se valoran: ultrasonido cervical, Tg y Ac-Tg con TSH > 25 uU/ml, con retiro previo de la terapia supresiva:

- a) El resultado de Tg indetectable con Ac-Tg negativos y TSH elevada indica remisión de la enfermedad. Después de un año de tratamiento y con iguales resultados los pacientes deben ser reevaluados en 1

a 3 años.

- b) Tg igual o menor a 2 ng/ml en Tu de bajo riesgo y con Ac-Tg negativos y TSH elevada también puede considerarse como remisión.
- c) Tg >2 ng/ml en iguales condiciones para Tu de cualquier nivel de riesgo indica persistencia de enfermedad y justifica estudios de localización de tumor y una nueva dosis ablativo de <sup>131</sup>I.
- d) Tg > 10 ng/ml en paciente con tiroidectomía uni o bilateral, con o sin terapia ablativo de remanente tiroideo, indica la necesidad de otros estudios diagnósticos.

##### 2) Seguimiento a largo plazo:

- a) Luego de 2 años con diagnóstico de remisión se disminuirá la dosis de LT4 hasta una dosis sustitutiva que permita valores de TSH no > 2uU/ml. Cada 6 a 12 meses se realizará seguimiento con Tg, Ac-Tg y TSH, examen físico y ecografía de cuello. Confirmada la remisión en otros dos años se valorará sólo Tg basal bajo tratamiento sustitutivo con LT4. Un posterior aumento de Tg es indicativo de medición de Tg con TSH elevada.
- b) En tumores de riesgo moderado o alto en remisión, se cuantificará Tg con TSH elevada cada 2 años durante 8 a 10 años.
- c) En tumores sin remisión se cuantificará Tg con TSH suprimida y ecografía de cuello de alta resolución cada 3 meses. La presencia de masas tumorales con captación > 2% de <sup>131</sup>I y accesibles a cirugía son candidatas a tratamiento quirúrgico previo al tratamiento ablativo con radioyodo. Puede requerirse de otros métodos: TAC, RM, FDG-PET, en casos de Tg elevada y rastreo corporal negativo. El hallazgo de imágenes sospechosas requiere la confirmación con citología por punción.
- d) Estudio morfológico negativo, con PAAF negativa y Tg < 10ng/ml con TSH elevada requiere la determinación de Tg cada 3 a 6 meses por 2 años y luego anual si es confirmada la remisión.
- e) Estudio morfológico sospechoso, confirmado con PAAF o Tg > o igual a 10 ng/ml con TSH suprimida condiciona dos posibles conductas: cirugía si es posible y/o nueva dosis de radioyodo. La persistencia de Tg elevada excluye nuevas dosis de radioyodo.
- f) Si la presencia de enfermedad sin criterios de cirugía es demostrada después de una dosis empírica de <sup>131</sup>I, y hay evidencias de disminución del tumor, la terapia debe ser repetida hasta la erradicación del tumor o hasta que no responda más al tratamiento. Debe evaluarse el riesgo de dosis frecuentes de <sup>131</sup>I.

## OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

**Radioterapia Externa:** es útil en el manejo de la enfermedad cervical irsecable, metástasis dolorosas en hueso o localizadas en sitios críticos ó ante la presencia de síntomas compresivos sin criterio quirúrgico. (Cooper D., et al 2006)

**Quimioterapia:** podría ser de discreta utilidad en lesiones resistentes al tratamiento con radioyodo. La Doxorubicina ha demostrado ser relativamente eficaz en la estabilización de la enfermedad cuando se usa a dosis: 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. **Nuevas Terapias:** Inhibidores de oncogenes.

Moduladores de crecimiento o apoptosis.

Inhibidores de la angiogénesis.

Inmunomoduladores.

Terapia génica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobhin, Rhoda H., Gharib, Hossein. Management of Thyroid Carcinoma. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice. Thyroid Carcinoma Task Force. Endocrine Practice. 7:3, 2001.
2. Cooper, David S., Doherty, Gerard M., Haugen Bryan R., Kools Richard T., Lee Stephanie L., mandel Susan J., Mazzaferri Ernest L., McIver Bryan, Sherman Steven I., and Tuttle R. Michael. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. 16:2, 2006.
3. De Groot leslie J., Kaplan Edwin L., McCormick Maureen and Status Francis H. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990. 71(2): 414-424.
4. García González R., Sanz González de Suso I., Cuesta Roca C. Anatomía Patológica: Citología e Histopatología. En: Dieguez C., Pavia C., Yturriaga R. Actualizaciones en

Endocrinología: Tiroides. 1ra. Edición. España: McGraw-Hill-Interamericana. 1999. p.p.145-164.

5. Gómez Sáez J.M. Cáncer de Tiroides. En: Dieguez C., Pavia C., Yturriaga R. Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. 1ra. Edición. España: McGraw-Hill-Interamericana. 1999. p.p. 271-282.
6. Gómez J.M. Futuro del Tratamiento del carcinoma de Tiroides. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(Supl 1) 45-50.
7. Güell Ricardo. La Glándula Tiroides: Embriología y Fisiopatología. En: Enfermedades del Tiroides en Niños y Adolescentes. Barcelona: Permanyer Publications. 1998. p.p. 3-19
8. Larrad Jiménez A., Sitges Serra A. Avances en el tratamiento Quirúrgico del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(Supl 1) 11-17.
9. Lope Carvajal V., Pollan Santamaría A. M. Epidemiología del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(Supl 1) 2-10.
10. Rubial Morell A., Pubul Nuñez V., Cabezas Agrícola J.M., y Bernabeu Morón I. Actualización del Tratamiento con Radioyodo: Utilidad de la TSH Recombinante Humana. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(Supl 1) 18-22.
11. Samaan Naguib A., Schultz Pamela N., Hickey Robert C., Goepfert Helmuth, Haynie Thomas P., Johnston Dennis A. and Ordonez Nelson G. The results of various modalities of treatment of well-differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1992. 75: 714-720.
12. Sánchez franco F. Directrices para el Tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides. Endocrinología y Nutrición. 2005; 52(Supl 1) 23-31.
13. Tennvall J., Biörklund A., Möller T., Ranstam J., and Akerman M. Prognostic factors of papillary, follicular and medullary carcinomas of the thyroid gland. Restrospective multivariate análisis of 216 patients with a median follow-up of 11 years. Acta Radiological Oncology. 1985. 24 (fasc. 1): 17-24.

## NODULO TIROIDEO. CONSENSO EUROPEO Y ASOCIACION AMERICANA DE TIROIDES. CONTROVERSIAS.

*Dra. Denise Maman*

Hospital Vargas. Caracas

Se define al nódulo tiroideo como una discreta lesión de la glándula tiroides, que es palpable y/o ultrasonográficamente diferente al tejido tiroideo circundante.

Mundialmente se cataloga como una entidad muy frecuente, que cada vez estamos diagnosticando más, por ello, un grupo de expertos se ha reunido para formar consensos y establecer pautas diagnósticas y terapéuticas uniformes, adaptadas a cada sociedad y completamente sustentados con medicina basada en evidencia:

NIVEL	CONCEPTO
A	FUERTEMENTE RECOMENDADO
B	RECOMENDADO (SUFICIENTE EVIDENCIA)
C	RECOMENDADO (OPINION DEL EXPERTO)
D	CONTRAINDICADO (OPINION DEL EXPERTO)
E	CONTRAINDICADO (SUFICIENTE EVIDENCIA)
F	FUERTEMENTE CONTRAINDICADO (BUENA EVIDENCIA)
I	SIN EVIDENCIA SUFICIENTE PARA HACER ALGUN TIPO DE RECOMENDACION

Los diversos consensos a comentar coinciden en que la prevalencia es de aproximadamente 4-7% en la población general, cuando este es diagnosticado por palpación, por ultrasonido la prevalencia puede elevarse aun mas, algunas series reportan entre un 20 a 76%, en autopsias se ha encontrado patología nodular tiroidea en el 50 % de los casos. Es mas frecuente en mujeres que en hombres, entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

El objetivo principal al estudiar un nódulo, es definir si se trata de una entidad benigna o maligna.

Existen algunos datos tanto epidemiológicos, como clínicos y paraclínicos sugestivos de malignidad, que nos orientan en el diagnóstico, ellos son: Áreas deficientes de yodo, historia familiar de patología tiroidea, antecedentes de irradiación a cabeza y/o a cuello, edad < de 20 y > de 60, sexo masculino, crecimiento rápido del nódulo, consistencia firme, adenopatía cervical, fijación a estructuras vecinas, síntomas sugestivos de compresión tales como disfonía, disfagia o disnea. Al examen físico debemos tomar en cuenta la consistencia del nódulo, de ser firme es sugestiva de malignidad, así como de adherencia a tejidos adyacentes, presencia de adenopatías cervicales. Dentro de los estudios paraclínicos se encuentra el ultrasonido de cuello, en el que se evidenciarían algunos signos sugestivos de malignidad, como son: hipocogenicidad del nódulo, bordes mal definidos, ausencia de halo periférico, vascularidad central intranodular, presencia de microcalcificaciones y la composición del nódulo, que arrojan excelente información orientadora. La coexistencia de 2 o más de estos signos aumentan la sensibilidad y/o la especificidad del US. La gamma grafía tiroidea representa un estudio anatomo-funcional de la glándula tiroidea, se utilizan radioisótopos como el  $I^{131}$ ,  $I^{123}$  o Tc-99m, útil en aquellos pacientes con TSH muy baja o suprimida, con bocio nodular o BMN, en BMN con extensión sub-esternal, demostrándose tanto la distribución intraparenquimatoso del trazador como el % de captación del material por parte de la glándula. La punción por aspiración con aguja fina (PAAF) constituye para la mayoría de los expertos el método de elección para el diagnóstico de la patología nodular tiroidea, es segura, económica, con alta sensibilidad y especificidad. Su reporte se hace según 4 categorías establecidas:

1. Negativa o Benigna. (Bocio coloide, Bocio Nodular, bocio nodular con degeneración quística, Tiroiditis).
2. Indeterminada o Sospechosa para malignidad (Lesión folicular, patrón folicular neoplásico, nódulo hiperplásico con células de Hurtle, neoplasia de Hurtle)

3. Positiva para Dx de Cáncer. (Ca Papilar, Ca Medular, Ca anaplásico, linfomas y Ca metastásico).
4. No diagnóstica o Insuficiente: Poca cantidad o muestra de mala calidad para diagnóstico, ausencia de células foliculares.

Existen algunos criterios para realizar PAAF guiada por US. ) ver los diferentes algoritmos). Existen dentro de los algoritmos propuestos, la posibilidad de tratamiento médico o quirúrgico de estos nódulos. El tratamiento médico consiste en administrar LT4 a dosis supresivas, con la finalidad de suprimir la TSH y evitar la estimulación que esta produce sobre la célula folicular, y así inhibir el crecimiento del nódulo y posiblemente evitar la aparición de otros nuevos. Se ha comprobado tal disminución en solo el 20% de los pacientes que la utilizan.

#### **Indicaciones de LT4 a dosis supresiva:**

En pacientes jóvenes con nódulos pequeños y coloides, nódulos no autónomos, sin embargo hay controversias en cuanto a su empleo, ya que su uso por tiempo prolongado trae como consecuencias disminución de la masa ósea, arritmias cardiacas sobre todo en pacientes mayores y mujeres posmenopáusicas, y una vez suspendida la terapia, se observa re-crecimiento del nódulo.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se tienen los siguientes objetivos:

Obtener el diagnóstico definitivo, la remoción del tejido neoplásico, estadiaje de la enfermedad y la preparación para el tratamiento ablativo. Esta indicado en pacientes con PAAF sospechos o confirmada de Cáncer Tiroideo, Tu folicular, Tu de Hurtle u Oxifilico, quistes punzados con mas de 2 recidivas, nódulos de crecimiento rápido, presencia de síntomas compresivos, pacientes con PAAF negativa pero con sospecha de malignidad, nódulo que no responda al tratamiento medico.

La decisión de la clase de tiroidectomía a realizar debe hacerse en base al diagnóstico cito patológico de la PAAF, de acuerdo a la presencia o no de adenopatías regionales o a distancia.

Las clases de cirugía propuestas son: Lobectomía tiroidea-Tiroidectomía casi total, Total o Sub-total.

En la mujer embarazada existe la posibilidad de aumento del tamaño de algún nódulo pre-existente o la aparición de algún nódulo nuevo y este aumento se hace mas evidente a medida que avanza la edad gestacional, sin embargo no hay evidencias de que el grado de malignidad sea mayor en la mujer embarazada comparado con el riesgo en la mujer no gestante. El procedimiento diagnóstico en la mujer embarazada es idéntico que en la no embarazada excepto en la contraindicación de gamma grafía tiroidea.



En la infancia se ha reportado una prevalencia de nódulo tiroideo menor con respecto a la edad adulta, pero hay controversias en cuanto al riesgo de malignidad, siendo para algunos autores mayor que en la edad adulta y para otros sin diferencias en cuanto a malignidad comparado con los adultos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

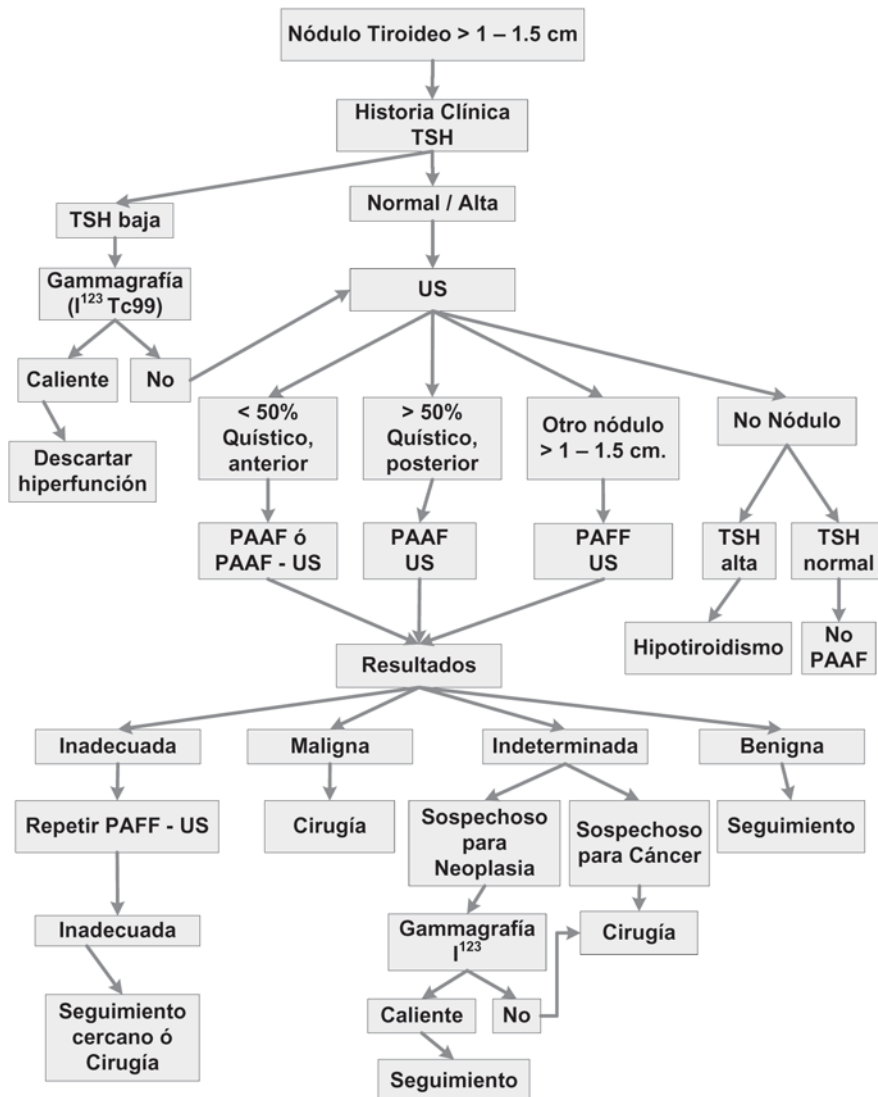
European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium.

2006 Society of the European Journal of Endocrinology: 788-799.

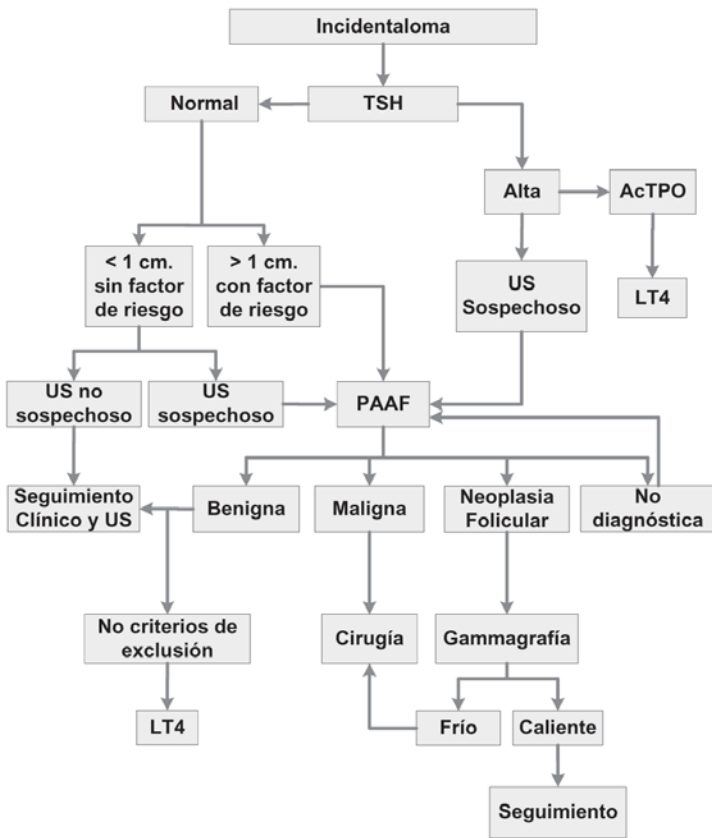
Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Vol 16, N°2, 2006: 1-32.

American Association of Clinical Endocrinologists and Associaziones Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice For The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocrine Practice Vol 12 N° 1. Jan/ Feb 2006: 63-102.

**ASOCIACIÓN AMERICANA DE TIROIDES (ATA). 2006**



ASOCIACIÓN AMERICANA DE ENDOCRINÓLOGOS CLÍNICOS.  
2006



CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.  
CONSENSO EUROPEO. 2005

