

Serie Neuroendocrinología

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 2, Número 1, Julio 2008

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Expertos Invitados

- A - Niveles Neuroendocrinos, Perfiles Circadianos y Sueño en el Síndrome de Ingesta Nocturna: Unificación de los Hallazgos**
Kelly C. Allison, SIIC.....2

Artículos seleccionados

- 1 - Efectos Sostenidos de la Terapia de Reemplazo con GH Recombinante Después de 7 Años en Adultos con Deficiencia de GH**
Van der Klaauw A, Romijn J, Pereira A y colaboradores
European Journal of Endocrinology 155(5):701-708, Nov 2006.....7
- 2 - El Síndrome de Cushing Cíclico: un Desafío Clínico**
Meinardi J, Wolffenbuttel B, Dullaart R
European Journal of Endocrinology 157(3):245-254, Sep 2007.....8
- 3 - La Acromegalia y el Sistema Cardiovascular**
Lombardi G, Galdiero M, Colao A y col.
Neuroendocrinology 83(3-4):136-138, 2006.....10
- 4 - Complejo de Carney: Patología y Genética Molecular**
Boikos S, Stratakis C
Neuroendocrinology 83(3-4):189-199, 2006.....11
- 5 - Ligandos Múltiples de Somatostatina y Dopamina-Somatostatina Dirigidos hacia Receptores de Somatostatina y Dopamina en Adenomas Hipofisarios**
Saveanu A, Gunz G, Jaquet P y col.
Neuroendocrinology 83(3-4):258-263, 2006.....13
- 6 - Los Estudios por Imágenes de los Receptores de Somatostatina en los Tumores Neuroendocrinos**
De Herder W, Kwekkeboom K, Krenning E y colaboradores
Pituitary 9(3):243-248, Sep 2006.....14
- 7 - El Registro Alemán de Acromegalia: Descripción de la Base de Datos y Resultados Iniciales**
Reincke M, Petersenn S, Quabbe H y col.
Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 114(9):498-505, Oct 2006.....15
- 8 - Desregulación del Eje Hipotálamo-Hipofiso-Suprarrenal y Alteraciones de la Memoria en la Diabetes Tipo 2**
Bruehl H, Rueger M, Convit A y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92(7):2439-2445, Jul 2007.....16
- 9 - El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (NEM-1) y sus Efectos sobre el Páncreas**
Gianani R
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92(3):811-812, Mar 2007.....18

- 10 - Radioterapia Estereotáxica con Emisión de Protones para el Tratamiento de los Adenomas Persistentes Productores de Adrenocorticotropina**
Petit J, Biller B, Loeffler J y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93(2):393-399, Feb 2008.....19

Novedades seleccionadas

- 11 - Utilidad de la Desmopresina en el Diagnóstico Diferencial de Síndrome de Cushing Dependiente de ACTH**
Machado M, De Sa S, Salgado L y col.
Clinical Endocrinology 66(1):136-142, Ene 2007.....21
- 12 - Prevalencia de Insuficiencia Adenohipofisaria Postraumática**
Klose M, Juul A, Feldt Rasmussen U y col.
Clinical Endocrinology 67(2):193-201, Ago 2007.....21
- 13 - Evalúan Factores Asociados con la Respuesta Residual a la Prueba de Tolerancia a la Insulina en Adultos con Deficiencia Grave de Hormona de Crecimiento**
Brabant G, Rasmussen A, Toogood A y col.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92(7):2604-2609, Jul 2007.....22
- 14 - Analizan la Seguridad del Tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en el Síndrome de Turner**
Bolar K, Hoffman A, Maneatis T, Lippe B
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93(2):344-351, Feb 2008.....22
- Más Novedades.....23-25
 Contacto Directo.....27
 Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Neuroendocrinología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	4, 9, 16
Bioquímica.....	1, 2, 4, 7, 16, 17
Cardiología.....	1, 3, 4, 8
Cirugía.....	2, 7, 10, 12, 16, 17
Diagnóstico por Imágenes.....	2, 4, 6-8, 16, 17
Diagnóstico por Laboratorio.....	2, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 15, 16
Educación Médica.....	4
Endocrinología y Metabolismo.....	15
Epidemiología.....	7
Farmacología.....	1, 7, 14
Gastroenterología.....	6
Genética Humana.....	4, 9
Geriatría.....	8
Medicina Familiar.....	4, 8
Medicina Farmacéutica.....	1, 6
Medicina Interna.....	A, 1, 2, 5-7, 10, 12, 13, 15-17
Medicina Nuclear.....	10
Neurología.....	A, 6, 10, 12, 17
Nutrición.....	A, 1
Oncología.....	2, 5-7, 9, 10, 14, 16, 17
Pediatría.....	14
Salud Mental.....	A, 8
Urología.....	4



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte



Sociedad Argentina de
Endocrinología y Metabolismo

Presidente
Gerardo Sartorio



Federación Argentina de
Sociedades de Endocrinología

Presidente
Eduardo Pusiol

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Battouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi [†], Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas [†], Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis [†], Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohíbida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neuroendocrinología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Oscar Domingo Bruno

Director Ejecutivo

Comité de Expertos de Neuroendocrinología

(en formación)

Darío Bruera, Enzo Domenichini, Mirtha Guitelman, Marcos Paulo Manavela.

Comité de Expertos de Endocrinología

Carlos Allami, Marta Barontini, Oscar Bruno, Enzo Eugenio Devoto Conessa, Mirtha Guitelman, Mauricio Jadzinsky, Oscar Levalle, Mirta Beatriz Miras, Hugo Niepomnyszcz, Oswaldo Obregon Abenante, Patricia Otero, Eduardo Pusiol, Maximino Ruiz, Ariel Sánchez, Isaac Sinay.

Fuentes Científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Aging Male
American Journal of Clinical Gastroenterology
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Neurology
American Journal of the Medical Sciences
Annals of Internal Medicine
Annals of Neurology
Archives in Neurology
Archives of Neurology
Annals of Saudi Medicine
Archives of Medical Research
Archives of Internal Medicine
Brain
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Drug Investigation
Clinical Gastroenterology
Clinical Neurology and Neurosurgery
Clinical Neuropharmacology
Clinical Therapeutics
Digestive Diseases and Sciences
Digestive and Liver Disease
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)
European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Gaceta Médica de México
Gastroenterologie Clinique et Biologique
Gastroenterology
Gastroenterology Clinics of North America
Gastrointestinal Endoscopy
Gut
HPB
Hepatology
Hospital Medicine
Hospital Practice
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Internal Medicine
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neurophysiology
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
Journal of Neurosurgery
Journal of Neurosurgery: Pediatrics

Journal of Neurosurgery: Spine
Journal of Pediatric Neurology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Mayo Clinic Proceedings
Medecine et Hygiène
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
New England Journal of Medicine (NEJM)
Neurobiology of Aging
Neurobiology of Disease
Neurología
Neurology
Neurology India
Neurology in Practice
Neuropsychopharmacology
Neurosurgery
Neurosurgery Focus
Pancreas
Postgraduate Medical Journal
Prensa Médica Argentina
Páncreas
QJM: An International Journal of Medicine
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Romanian Journal of Gastroenterology
Salud (i) Ciencia - SIIC
Scandinavian Journal of Gastroenterology
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
The Lancet
Trabajos Distinguidos de Gastroenterología
BMC Endocrine Disorders
Clinical Endocrinology
Clinical Experimental Immunology
Clinical Therapeutics
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Endocrinology
General and Comparative Endocrinology
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Endocrinology and Metabolism
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Metabolism
Molecular Endocrinology
Salud(i)Ciencia - SIIC
Treatments in Endocrinology
Trends in Neurosciences (TINS)

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

A - Niveles Neuroendocrinos, Perfiles Circadianos y Sueño en el Síndrome de Ingesta Nocturna: Unificación de los Hallazgos



Kelly C. Allison, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Psychiatry, Center for Weight and Eating Disorders.

Otro trabajo de su autoría: Lundgren JD, Allison KC, Crow S, O'Reardon JP, Berg KC, Galbraith J, Martino NS, Stunkard AJ. Prevalence of the night eating syndrome in a psychiatric population. *American Journal of Psychiatry* 163:156-158, 2006.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat053/08514001a.htm



Bibliografía completa, artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Night eating syndrome (NES) is characterized by evening hyperphagia and awakenings with nocturnal food ingestions. Elucidation of the disturbance in sleep and neuroendocrine physiology that underlies the clinical syndrome is crucial and helps to target treatments. We conducted an inpatient study of 15 overweight women with NES and 14 similar control participants to compare the 25 h levels and circadian patterns of neuroendocrine and caloric intake profiles and polysomnographic features. Polysomnography revealed no differences in timing of sleep, but the NES group had less stage 2, percentage of stage 2, and stage 3 sleep, less total sleep time, and reduced sleep efficiency. In comparison to the controls, in NES participants: energy intake was phase delayed by 1.5 h and nocturnal food intake was significantly higher; insulin was elevated during the night and phase delayed by 2.8 h and glucose was inverted (delayed by 11.6 h); ghrelin was lower during the night and phase advanced by 5.2 h; levels of plasma cortisol, melatonin, and leptin were not different, but were phase delayed by 0.7 h-1.1 h; TSH was marginally elevated with a 0.7 h phase delay; and prolactin did not differ by amplitude or phase. These results suggest desynchrony between eating and sleep-wake cycles and a possible uncoupling of peripheral and central oscillators involved in appetite and neuroendocrine regulation. These findings provide evidence for NES as a circadian rhythm disorder.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/08514001i.htm

Resumen

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) se caracteriza por hiperfagia vespertina y despertares acompañados de ingesta nocturna de alimentos. Dilucidar el trastorno en la fisiología del sueño y la fisiología neuroendocrina subyacente al síndrome clínico es fundamental y ayudará a centrar los tratamientos. Llevamos a cabo un estudio con 15 mujeres internadas con sobrepeso y SIN y 14 participantes controles similares para comparar las concentraciones en 25 horas y los patrones circadianos de los perfiles neuroendocrinos y de ingesta calórica y las características polisomnográficas. La polisomnografía no mostró ninguna diferencia en la sincronización del sueño, pero el grupo con SIN tuvo menos minutos de sueño en estadio 2, y en estadio 3, menos tiempo de sueño total, y una eficiencia reducida del sueño. En comparación con los controles, en las participantes con SIN la ingesta energética mostró un retraso de fase en 1.5 hora y la ingesta nocturna de alimentos fue significativamente mayor; la insulina estaba elevada durante la noche y con una fase retrasada 2.8 horas, y la concentración de glucosa estaba invertida (retrasada en 11.6 horas); la grelina era más baja durante la noche y mostraba un adelanto de fase de 5.2 horas; las concentraciones de cortisol, melatonina y leptina en plasma no fueron diferentes, pero tenían un retraso de fase de 0.7 a 1.1 hora; la TSH estaba marginalmente elevada con un retraso de fase de 0.7 hora y la prolactina no difirió en amplitud ni en fase. Estos resultados sugieren una desincronización entre la ingesta y los ciclos sueño-vigilia y un posible desacople de los osciladores periférico y central en la regulación del apetito y neuroendocrina. Estos hallazgos proporcionan pruebas de que el SIN es un trastorno del ritmo circadiano.

Participaron en la investigación: David F. Dinges, John P. O'Reardon, Namni Goel, Rexford S. Ahima, Albert J. Stunkard, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania, EE.UU.

Patrocinio: Investigación financiada por los NIH mediante los subsidios R01-DK56735 y M01-RR00040. KCA recibió la subvención K12 HD043459 y RSA la subvención PO1-DK49250. DFD recibió las subvenciones de los NIH NR04281 y HL70154 y del Institute for Experimental Psychiatry Research Foundation.

Agradecimiento: Los autores están muy agradecidos a las personas que participaron en este protocolo; a la nutricionista Lisa Basel-Brown, MS, RD; al personal de enfermería y de cocina metabólica del GCRC del Hospital de la Universidad de Pennsylvania; a Heather Collins, PhD, de RIA/Núcleo de Biomarcadores del Centro

de Investigación de la Diabetes de la Universidad de Pennsylvania, subvencionada por DK 19525; a Nicole S. Martino (Centro de Trastornos de Peso y Alimentación, Departamento de Psiquiatría) y Naomi Rogers, PhD (actualmente con el Grupo de Investigación en Sueño y Ritmo Circadiano, Instituto de Investigación Médica Woolcock, Universidad de Sydney, Sydney, Australia), y Claire Fox (División de Sueño y Cronobiología, Departamento de Psiquiatría), por su trabajo sobre este estudio. También agradecemos a Richard Wurtman, MD, y su laboratorio en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, por realizar los ensayos de melatonina, y a David Cummings, PhD, y R. Scott Frayo, de la Universidad de Pennsylvania, por realizar los ensayos de grelina. Agradecemos a Moonseong Heo, PhD, y Greg Maislin, MA, por aportar su experiencia en estadística.

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) representa un retraso circadiano en el patrón de alimentación, caracterizado por hiperfagia vespertina y despertares acompañados por ingestas nocturnas de comida. Las características asociadas incluyen insomnio, anorexia matinal y depresión del estado de ánimo. El SIN se presenta entre las personas de todos los pesos, pero la prevalencia aumenta con el índice de masa corporal. El SIN tiene una prevalencia del 1.5% en la población general,¹ del 6% al 16% en los centros de tratamiento de la obesidad^{2,3} y del 8% al 27%^{1,4} en estudios prospectivos de candidatos a la cirugía bariátrica.

El SIN no está incluido en el *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV-TR)*⁵ y para su definición se han empleado criterios diversos en la literatura. La hiperfagia nocturna se definió originariamente como el consumo de por lo menos el 25% de la ingesta diaria total después de la comida vespertina,⁶ y después de utilizar distintas estimaciones en la literatura, las comunicaciones actuales han retornado a su valor de corte original.^{4,7} La cifra del 25% fue confirmada más recientemente por un estudio de 46 pacientes ambulatorios con SIN que comunicaron inicialmente el consumo del 50% de su ingesta después de la comida nocturna, pero según sus diarios de alimentos y sueño de 7 días consumían [media \pm desviación estándar (DE)] 35% \pm 10%. Los controles del mismo estudio de pacientes ambulatorios consumían un 10% \pm 7% después de la comida nocturna.⁸ Una DE por debajo del promedio del SIN y 2 DE por encima del promedio de los controles igualó el 25%, un porcentaje clínicamente significativo. Además, se designó como criterio diagnóstico la presencia de tres o más ingestas nocturnas por semana.

Sólo se publicaron dos informes de las correlaciones biológicas del SIN antes de la serie de comunicaciones presentada por nuestro grupo. La primera estudió 7 personas con sobrepeso y 5 de peso normal y SIN, y 10 controles con sobrepeso y 11 de peso normal en 24 horas en internación en comparación con los controles apareados.⁹ Se les proporcionó cuatro comidas de 300 kcal durante el día, y así se evitó que tuvieran hiperfagia vespertina e ingestas nocturnas. La melatonina, la leptina y el cortisol estaban elevados en el grupo con SIN, pero no la insulina ni la glucosa. Birketvedt y col. arribaron a la conclusión de que el SIN es un trastorno relacionado con el estrés con una interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), mediada a través de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Ellos evaluaron esta hipótesis y observaron que después de la administración de CRH exógena, las respuestas de ACTH y cortisol de los pacientes con ingesta nocturna estaban significativamente disminuidas, lo que los llevó a concluir que el eje HHS sufre una depleción con una respuesta atenuada al estrés entre las personas con SIN.¹⁰

Nosotros intentamos reproducir y expandir los hallazgos de Birketvedt y col. con un estudio controlado en internación. Específicamente, evaluamos la arquitectura del sueño de los pacientes con SIN comparados con controles apareados. Además, intentamos confirmar la atenuación de la elevación de la melatonina y la leptina y la elevación del cortisol y examinar otras hormonas pertinentes. Por último, agregamos una comparación de los perfiles del ritmo circadiano de consumo de energía y factores neuroendocrinos entre mujeres con SIN y controles sanos.

Métodos

Como describimos en nuestras comunicaciones anteriores^{11,12,13} evaluamos 15 participantes de sexo femenino con SIN (8 caucásicas, 7 afroamericanas; edad media 41 \pm 9 años; índice de masa corporal (IMC) 36 \pm 7 kg/m²) y 14 mujeres control (6 caucásicas, 8 afroamericanas; edad media 39 \pm 10 años; IMC 39 \pm 7 kg/m²; sin diferencias significativas de las variables demográficas entre los grupos) con entrevistas estructuradas, diarios de 7 días de alimento y sueño, y actigrafía con base ambulatoria.⁸ Las pacientes ocuparon habitaciones privadas en el *General Clinical Research Center* durante tres noches, que incluyeron dos noches de polisomnografía y 25 horas de extracciones de sangre (cada dos horas, desde las 8 hasta las 20,

y cada hora desde las 21 hasta las 9). Las luces se controlaron en menos de 20 lux comenzando a las 19, antes de iniciar las extracciones de sangre. Las determinaciones incluyeron: glucosa, insulina, leptina, grelina, melatonina, cortisol, prolactina y tirotrófina (TSH).

Las participantes recibieron tres comidas diarias y entremeses, según necesidad. Las pacientes con SIN trajeron sus comidas nocturnas típicas de sus hogares, a las cuales se agregó un suplemento de alimentos de la cocina dietética. Los controles recibieron distintos alimentos, todos colocados junto a la cama durante las horas vespertinas y nocturnas. Por último, las participantes mantuvieron un diario de alimentos durante su estadía y completaron cuestionarios relativos a estado de ánimo, alimentación y conductas de sueño. Previamente se comunicó la información relativa a medición de la ingesta de alimentos, dosajes en sangre, puntajes de los datos de polisomnografía y los detalles de los análisis estadísticos.^{11,12,13} Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Pennsylvania y se ajustaba a la Declaración de Helsinki.

Resultados

Todas las participantes con SIN comieron durante la noche al menos una vez, con 14 de 15 ingestas durante por lo menos dos de las tres noches. La ingesta calórica diaria total promedio no difirió entre los grupos en unas 2 900 kcal, pero las participantes con ingesta nocturna consumieron significativamente más que los controles después de las 20 horas (779 *versus* 289 kcal, $p < 0.001$). Por lo tanto, las pacientes con ingesta nocturna consumieron el 26% de su ingesta después de las 20 horas en comparación con el 10% de los controles. El contenido de macronutrientes fue similar entre los grupos durante el día, pero después de las 20, el grupo con SIN consumió el doble de la cantidad de hidratos de carbono y proteínas, y cuatro veces la cantidad de grasas que los controles.

La evaluación con polisomnografía clínica la noche 1, la noche de adaptación, no mostró pruebas de ningún trastorno oculto del sueño.¹² La arquitectura del sueño de la noche 2 mostró varias diferencias significativas. Mediante el uso del método de Benjamini y Hochberg, las diferencias significativas potenciales del grupo con SIN, en comparación con el grupo control, incluyeron: menos minutos de sueño en estadio 2 ($p = 0.012$) y un porcentaje menor de sueño en estadio 2 ($p = 0.016$), menos tiempo de sueño en estadio 3 ($p = 0.023$), una eficiencia reducida del sueño (72% *versus* 83%; $p = 0.03$), sueño total reducido (355 *versus* 421 min, $p = 0.049$) y niveles de significación por debajo del umbral para mayor cantidad de despertares ($p = 0.094$) y un aumento del porcentaje de sueño REM ($p = 0.069$) (Tabla 1). Se utilizaron los análisis de discriminación logística de estos hallazgos para determinar un modelo que predijera el aumento del riesgo de SIN que incluyera: 1) cantidad de despertares, 2) porcentaje de sueño REM y 3) minutos totales de sueño en estadio 3. Este modelo arrojó una sensibilidad del 85% y una especificidad del 77%.¹²

Las mujeres con SIN tuvieron un promedio (\pm DE) de 3 \pm 2 despertares, que fueron de 5 minutos o más en la segunda noche, con una duración promedio de 22.5 \pm 24.7 minutos. Las participantes controles tuvieron un promedio de 2 \pm 1 despertares de 5 minutos o más, con una duración promedio de 11.0 \pm 8.5 minutos. El inicio del sueño y el despertar matinal no difirieron entre los grupos, lo que indicó que la fase del ciclo de sueño en el SIN no está alterada.¹²

Los ensayos en sangre mostraron varias diferencias entre los grupos.¹¹ Como debiera esperarse con el esquema de ingesta *ad libitum*, los niveles de glucosa fueron más altos (no significativamente) durante la noche ($p = 0.07$) y los de insulina fueron más elevados por la noche y menores por la mañana entre las participantes con SIN ($p < 0.001$). Por el contrario, las concentraciones de grelina fueron menores en las primeras horas de la mañana en el grupo con SIN ($p < 0.003$). Hubo una elevación no significativa de la TSH durante las 25 horas en el grupo con SIN ($p < 0.07$). Por

Tabla 1. Diferencias en las variables de sueño entre los pacientes con síndrome de ingesta nocturna y los sujetos controles (media \pm DE).

Variable	Síndrome de ingesta nocturna	Sujetos controles	Significación
Horario de inicio del sueño	23:38 \pm 01:59	22:52 \pm 1:04	ns
Horario de finalización del sueño	07:04 \pm 00:48	07:06 \pm 0:41	ns
Eficiencia del sueño %	71.53 \pm 17.22	83.38 \pm 7.34	0.03
Tiempo total de sueño (minutos)	354.93 \pm 96.76	421.23 \pm 68.50	0.05
Latencia de inicio del sueño en minutos	25.60 \pm 29.39	16.29 \pm 22.87	ns
Latencia de inicio del sueño REM en minutos	71.60 \pm 47.33	85.21 \pm 60.79	ns
Minutos del estadio 1	39.00 \pm 21.56	37.15 \pm 15.73	ns
Minutos del estadio 2	164.60 \pm 75.66	235.00 \pm 60.69	0.012
Minutos del estadio 3	29.27 \pm 8.28	38.00 \pm 10.76	0.023
Minutos del estadio 4	24.40 \pm 24.66	26.15 \pm 22.93	ns
Minutos de sueño de ondas lentas	53.67 \pm 29.69	64.15 \pm 26.65	ns
Minutos de sueño REM	94.60 \pm 31.31	85.54 \pm 23.05	ns
Porcentaje de estadio 1	8.27 \pm 4.08	7.69 \pm 3.30	ns
Porcentaje de estadio 2	37.53 \pm 11.92	47.85 \pm 8.75	0.016
Porcentaje de estadio 3	6.80 \pm 1.86	7.77 \pm 2.09	ns
Porcentaje de estadio 4	5.23 \pm 4.71	5.54 \pm 4.79	ns
Porcentaje de sueño de ondas lentas	11.73 \pm 5.34	13.38 \pm 5.53	ns
Porcentaje de sueño REM	21.33 \pm 7.10	17.38 \pm 4.39	0.069
Vigilia después del inicio del sueño	59.38 \pm 48.68	39.08 \pm 38.82	ns
Número de despertares	4.53 \pm 1.64	3.15 \pm 2.19	0.094
Latencia hasta el primer despertar	71.06 \pm 47.98	50.00 \pm 38.16	ns
Duración final del despertar	14.30 \pm 18.76	6.84 \pm 7.58	ns

último, se observaron concentraciones normales de leptina, melatonina, cortisol y prolactina.

También comparamos los perfiles de ritmo circadiano de consumo de energía y las determinaciones neuroendocrinas entre los grupos, y observamos importantes diferencias de fase y de amplitud en la mayoría de los factores.¹³ En primer lugar, los perfiles circadianos de todas las medidas estaban dentro de los límites normales en el grupo control. La ingesta general, la ingesta de calorías totales, hidratos de carbono y grasas estaban todas significativamente retrasadas en alrededor de 1.5 hora entre el grupo con SIN, y su amplitud estaba disminuida en alrededor de un tercio. Las proteínas mostraron un patrón similar con un nivel no significativo. Las hormonas del apetito mostraron incluso diferencias mayores; la grelina tenía un adelanto de fase en 5.2 horas entre las participantes con SIN y su amplitud estaba reducida a la mitad. Por el contrario la leptina mostraba un retraso de fase en una medida menor, pero aún significativa, en 1.0 hora sin diferencias de amplitud. La glucosa mostró un patrón de fase invertido (retraso de 11.6 horas), sin diferencia de amplitud entre las participantes con SIN; asimismo, la insulina mostró un retraso de fase en las mujeres con ingesta nocturna de 2.8 horas con menos del 50% de la amplitud de los controles.¹³

Los ritmos de la melatonina también estaban significativamente retrasados en 1.1 hora, sin diferencias de amplitud entre el grupo con SIN. La amplitud del cortisol estaba significativamente disminuida en un 25.7% con un retraso no significativo de 0.7 hora con un amplitud aumentada en 30.9% en las participantes con ingesta nocturna. Por último, la prolactina no mostró ninguna diferencia entre los grupos.

Discusión: integración de los resultados

Los resultados de estos estudios intensivos del SIN arrojaron cierta luz sobre las bases biológicas de este trastorno y también plantean nuevos interrogantes.

Trastornos del sueño

En este primer estudio controlado de la arquitectura del sueño entre sujetos con ingesta nocturna, se observó que los aumentos en la cantidad de despertares y el porcentaje de sueño REM y las disminuciones en el sueño en estadio 3 que se presentan juntos se asociaban con mayor probabilidad de SIN. La eficiencia del sueño estaba significativamente reducida hasta un 72%, que es

similar a los porcentajes comunicados en estudios previos no controlados de polisomnografía del SIN en 74%,¹⁴ 75%¹⁵ y 76%.¹⁶ Con horarios de inicio y terminación del sueño notablemente similares entre los grupos, la fase circadiana del ciclo del sueño parece estar intacta. Los hallazgos sugieren un problema de mantenimiento del sueño aunque, subjetivamente, los pacientes con SIN también comunicaron dificultades con insomnio inicial.¹²

Todas las participantes con SIN se levantaron para comer durante el estudio y estaban conscientes de estos episodios. Los registros en video de los episodios lo confirmaron al mostrar que las participantes registraban su ingesta de alimentos en sus diarios antes de reanudar el sueño. Algunos estudios anteriores también comunicaron que los pacientes estaban despiertos durante estos episodios.¹⁴⁻¹⁶

Esto ha conducido a cierto debate^{17,18} en la literatura sobre el sueño en relación con las diferencias existentes entre el SIN y el trastorno de la alimentación relacionado con el sueño (TARS), que eliminó recientemente un criterio diagnóstico que antes se exigía –la ingesta con poca o ninguna conciencia de ello–, lo que hizo que el SIN y el TARS fueran prácticamente indistinguibles en este sistema diagnóstico.¹⁹

Sin embargo, existen algunas diferencias reales entre los trastornos. Además de la cuestión de la conciencia durante los episodios de ingesta, difieren en otros siete aspectos. En primer lugar, en el TARS a menudo se ingieren elementos que no son alimentos ni son comestibles, hecho que no ha sido comunicado en el SIN. En segundo lugar, se ha estimado que la prevalencia del TARS es del 0.5% al 1% en un centro clínico de trastornos del sueño,²⁰ menor que la prevalencia del SIN, incluso en la población general. En tercer lugar, los episodios de ingesta nocturna han sido clasificados como «atracones» en el TARS, mientras que en el SIN no son objetivamente importantes y las ingestas son aproximadamente de 280 kcal.⁹ Cuarto, no se ha evaluado en las poblaciones con TARS los registros de ingesta diaria total de alimentos y por lo tanto la hiperfagia vespertina de modo que no se sabe si existe una fase retrasada circadiana de la ingesta de energía. Quinto, la deambulación durante el sueño es frecuente en los individuos con TARS y varía entre el 61% y el 70%,^{20,21} pero no se ha observado en estudios de polisomnografía del SIN.^{12,14-16} Sexto, la lesión relacionada con el sueño a menudo ocurre con el TARS en relación con el estado de

sonambulismo habitual. Séptimo, y tal vez el más importante, se observó que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tratan eficazmente el SIN,²²⁻²⁵ pero no se ha comunicado que los antidepresivos mejoren el TARS.²⁰ Se necesitan estudios comparativos directos para aclarar las similitudes y diferencias observadas en los factores de la dieta, sueño y circadianos entre SIN y TARS. Estos estudios ayudarán a determinar la relación de estos dos trastornos.

Características de la dieta y neuroendocrinas

Como era esperable, el grupo con SIN consumió más energía entre las 20 y las 8 horas que el grupo control, y los análisis circadianos mostraron un retraso de fase de alrededor de 1.5 hora en ingreso de calorías, hidratos de carbono y grasas. Este cambio en la dieta se acompañó de elevaciones de insulina y glucosa por la noche, e interrupciones pronunciadas de fase con un retraso de 2.8 horas para la insulina y una inversión de fase para la glucosa. Esta divergencia de tiempo entre insulina y glucosa es inusual y podría ser el resultado de trastornos metabólicos relacionados con un esquema retrasado de alimentación, ya que un estudio anterior mostró el deterioro de la respuesta de la insulina a la glucosa cuando los patrones alimentarios se desplazaban hacia las horas nocturnas.²⁶ Sin embargo, podría sugerir un cambio de fase en el supuesto oscilador periférico en el páncreas, el regulador de la insulina.²⁷ La grelina fue más baja en el grupo con SIN que en el grupo control, lo que podría haber sido suprimido por los despertares nocturnos y presentar una fase adelantada en 5 horas; las concentraciones de leptina no difirieron entre los grupos, pero hubo un retraso de fase de 1 hora entre las mujeres con SIN. Este desacople del horario de la relación grelina-leptina puede indicar la retirada del sistema de ingesta de alimentos y, si se reproduce, un marcador fisiológico importante del SIN. Es probable que estas diferencias en los marcadores del apetito sean el resultado de retrasos en la ingesta calórica y no necesariamente la causa, aunque se necesitan otros estudios.¹³

Birketvedt y col. describieron una disminución pronunciada de los aumentos nocturnos habituales de melatonina y leptina en las personas con ingesta nocturna y concentraciones elevadas de cortisol,⁹ hallazgos que podrían no ser reproducidos en este estudio. Por el contrario, en nuestro estudio la amplitud del cortisol estaba disminuida en comparación con los controles sanos,¹³ lo que nos llevó a preguntarnos cuál es realmente la relación entre el SIN y la respuesta al estrés. Varias diferencias importantes entre este estudio y el de Birketvedt y col.⁹ podrían explicar los hallazgos divergentes, que incluyen características de

las participantes y la disponibilidad y la cantidad de alimento que se les proveyó. Además, este estudio mostró que la TSH estaba elevada en amplitud y manifestaba un retraso leve de fase, que podría haber sido resultado de los despertares nocturnos.^{11,13} Por último, la prolactina, que también es influida por el balance de energía, el estado de ánimo y los ciclos sueño-vigilia, no estaba alterada en los individuos con SIN.¹¹

Conclusiones

Los análisis polisomnográfico, neuroendocrino y circadiano de los factores dietéticos, hormonales y del sueño arrojaron luz sobre la patología subyacente del SIN y avalan su conceptualización como un trastorno de la ingesta de fase retrasada. Si bien no podemos asignar causalidad en un estudio observacional, los patrones de ingesta y sueño están desincronizados y un retraso de fase en la ingesta calórica puede interrumpir el sueño normal. Esto puede tener lugar a través de interrupciones en varios osciladores periféricos, como los de estómago, hígado, páncreas o en el sistema circadiano central. Aún se desconoce el desencadenante de dichas interrupciones, pero podría ser el resultado de una privación de sueño o de un patrón de ingesta retrasada y anormal.

Los estudios futuros deben comparar personas con conciencia de su ingesta nocturna con aquellas que no tienen conciencia de sus episodios de ingesta nocturna (es decir, SIN *versus* TARS) en patrones circadianos y arquitectura del sueño, que incluye el modelo de predicción de parámetros del sueño descrito antes. El éxito del tratamiento con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y un hallazgo reciente de que la proteína transportadora de serotonina SERT está elevada entre las personas con SIN,²⁸ sugiere que el papel de la serotonina también debe ser considerado un aspecto central de este trastorno y en relación con los hallazgos descritos antes.

El SIN es angustiante para muchas de las personas que lo padecen y el objetivo final es utilizar estos hallazgos para tratar el SIN y finalmente poder prevenirlo. Como mencionamos, son efectivos los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, la sertralina en particular. Del mismo modo, se ha observado que los hallazgos preliminares de la terapia cognitiva conductual son eficaces para el tratamiento del SIN. Las comunicaciones de casos aislados de terapia lumínica también han sido promisorias.^{29,30} Dada la fase circadiana retrasada de varios marcadores descritos antes, se justifican nuevas investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia lumínica. Globalmente, el SIN representa un síndrome clínico con anomalías importantes de la dieta, el sueño y neuroendocrinas.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 6/9/2007 - Aprobación: 4/4/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008

Bibliografía

- Rand CSW, Macgregor MD, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among post-operative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord* 22:65-69, 1997.
- Adami GF, Campostano A, Marinari GM, Ravera G, Scopinaro N. Night eating in obesity: a descriptive study. *Nutrition* 18:587-589, 2002.
- Ceru-Björk C, Andersson I, Rössner S. Night eating and nocturnal eating-two different or similar syndromes among obese patients? *Int J Obes* 25:365-372, 2001.
- Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB, Fabricatore AN, Crerand CE, Gibbons LM, et al. Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Surg Obes Relat Dis* 2(2):153-158, 2006.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual. Fourth Edition, Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night eating syndrome: a pattern of food intake in certain obese patients. *Am J Med* 19:78-86, 1955.
- Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, Dillillo VG, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 15(5):1287-1293, 2007.

- O'Reardon JP, Ringel BL, Dinges DF, Allison KC, Rogers NL, Martino NS, et al. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obes Res* 12(11):1789-1796, 2004.
- Birketvedt G, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *Journal of the American Medical Association* 282:657-663, 1999.
- Birketvedt GS, Sundsfjord J, Florholmen JR. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the night eating syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E366-E369, 2002.
- Allison KC, Ahima RS, O'Reardon JP, Dinges DF, Sharma V, Cummings DE, et al. Neuroendocrine profiles associated with energy intake, sleep, and stress in the night eating syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6214-6217, 2005.
- Rogers NL, Dinges DF, Allison KC, Maislin G, Martino N, O'Reardon JP, et al. Assessment of sleep in women with night eating syndrome. *Sleep* 29(6):814-819, 2006.
- Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HPA, Allison KC, O'Reardon JP, Ahima RS, Cummings DE, Heo M, Dinges DF. Circadian rhythm profiles in night eating syndrome. *Soc Light Treat Biol Rhythms Abstr* 19:10, 2007.
- Spaggiari MC, Granella F, Parrino L, Marchesi C, Melli I, Terzano MG. Nocturnal eating syndrome in adults. *Sleep* 17:339-344, 1994.

Artículos seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

1 - Efectos Sostenidos de la Terapia de Reemplazo con GH Recombinante Después de 7 Años en Adultos con Deficiencia de GH

Van der Klaauw A, Romijn J, Pereira A y colaboradores

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

[Sustained Effects of Recombinant GH Replacement after 7 Years of Treatment in Adults with GH Deficiency]

European Journal of Endocrinology 155(5):701-708, Nov 2006

La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento recombinante humana durante 7 años produjo mejoras sobre el perfil lipídico y efectos mínimos sobre la presión arterial y los parámetros antropométricos.

La deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en los adultos se caracteriza por un perfil metabólico y cardiovascular adverso, con un incremento en las concentraciones séricas de colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos (TG), disminución de los niveles séricos de colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y una alteración en la composición corporal reflejada en reducción de la masa y la fuerza musculares, obesidad visceral y disminución de la masa ósea. El objetivo del tratamiento de reemplazo con GH recombinante humana (GHRh) es disminuir a largo plazo los síntomas, signos y complicaciones del síndrome de deficiencia de GH (DGH) del adulto.

La terapia de reemplazo con GHRh a corto plazo (hasta 24 meses) disminuyó las concentraciones plasmáticas de LDLc, CT, la masa grasa y la presión arterial diastólica e incrementó la masa magra y las concentraciones en ayunas de glucosa e insulina. A fin de determinar si los efectos beneficiosos a corto plazo observados con el tratamiento con GHRh se mantienen a largo plazo, se evaluaron los parámetros bioquímicos y antropométricos después de 7 años de terapia en una cohorte de adultos con DGH.

Pacientes y métodos

Se incorporaron en forma prospectiva 88 pacientes consecutivos con DGH. Luego del comienzo del tratamiento con GHRh, 20 personas lo interrumpieron después de una duración media de 3.2 años (intervalo 0.7–6.3 años), 2 fallecieron (paro cardíaco y accidente cerebrovascular) y 3 se perdieron en el seguimiento. Sesenta y tres pacientes completaron 7 años de terapia de reemplazo con GHRh. Las características iniciales de las personas que no completaron el estudio no difirieron de las que lo hicieron en cuanto a sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), edad de inicio de la DGH, diagnóstico etiológico, cirugía, radioterapia y otras deficiencias hipofisarias. En los 63 participantes (30 hombres) que completaron 7 años de tratamiento con GH se estudiaron los parámetros bioquímicos y antropométricos como parámetros de eficacia. Un hombre de 29 años, con DGH idiopática y un IMC de 37.5 kg/m² presentó diabetes 7 años después del comienzo de la terapia de reemplazo con GHRh. No hubo diferencias en las respuestas al tratamiento con GHRh para los parámetros bioquímicos y antropométricos entre los 7 pacientes que interrumpieron el tratamiento después de 2 años y los que lo continuaron, así como tampoco las hubo entre los 5 individuos que suspendieron la terapia después de 5 años y los que la continuaron.

Antes del comienzo del tratamiento con GHRh, se estableció el diagnóstico de DGH mediante una concentración pico de GH < 3 µg/l durante una prueba de tolerancia a la insulina. Luego, los participantes se incorporaron en forma prospectiva a un protocolo de tratamiento de tipo abierto. Todos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de GHRh administradas en las primeras horas de la noche. La dosis inicial de GHRh fue de 0.2 mg/día, la cual se ajustó individualmente cada mes en la primera mitad del año para lograr concentraciones séricas del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) dentro de los límites de referencia según la edad. Los niveles de IGF-1 aumentaron durante la terapia de reemplazo con GHRh y se alcanzó una dosis estable de GHRh dentro del año de tratamiento. La dosis individualizada se continuó durante todo el ensayo. Después de 7 años la dosis media diaria de GHRh fue de 0.5 ± 0.3 mg. Las personas con otras deficiencias hipofisarias recibieron terapia de reemplazo con hidrocortisona, levotiroxina, testosterona (los varones) y estrógenos con progestágenos (las mujeres premenopáusicas). Hubo 17 mujeres premenopáusicas y 17 posmenopáusicas. La terapia de sustitución se controló durante el tratamiento de reemplazo con GHRh y sus dosis se ajustaron según necesidad. Los participantes recibieron medicación hipolipemiente y antihipertensiva según el criterio de los médicos tratantes.

Los parámetros de eficacia (bioquímicos y antropométricos) se evaluaron antes del comienzo de la terapia con GHRh y después de 2, 5 y 7 años de tratamiento. Los parámetros bioquímicos valorados fueron: niveles de glucemia en ayunas, CT, HDLc, TG y LDLc, en tanto que los antropométricos fueron: peso, estatura, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), IMC y relación cintura-cadera (RCC). Las concentraciones séricas de IGF-1 a 1, 2 y 5 años se determinaron por radioinmunoanálisis y en los últimos 2 años con una técnica inmunométrica.

En cuanto a la metodología estadística, los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (DE). Se utilizaron las pruebas de la t para muestras independientes y ANOVA para medidas repetidas, con la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. La transformación logarítmica de los datos se empleó para limitar la dispersión de la varianza. Un valor de p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los niveles de glucosa plasmática en ayunas aumentaron significativamente durante el seguimiento un 15%, sobre todo durante los primeros 2 años de terapia de reemplazo con GHRh (4.4 ± 0.7 mmol/l a 5 ± 1 mmol/l, p < 0.001). Los niveles plasmáticos de CT disminuyeron significativamente después de 5 años de tratamiento con GHRh (disminución del 11%, p < 0.001), y los niveles de LDLc se redujeron un 22% (p < 0.001). Las concentraciones de HDLc aumentaron durante los 7 años de terapia de reemplazo con GHRh (1.4 ± 0.5 mmol/l al inicio y 1.7 ± 0.5 mmol/l luego de 7 años, p < 0.001) debido a un incremento entre los 2 y los 5 años de tratamiento, mientras que los niveles de TG permanecieron sin cambios.

En el subgrupo de pacientes (9/63, 14%) que recibió terapia hipolipemiente en algún momento del estudio, el patrón de cambio en los niveles de CT, HDLc y TG no se modificó, mientras que la disminución en las concentraciones de LDLc se tornó significativa después de 5 años. En las personas que recibieron



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

hipolipemiantes, el grado de cambio para los niveles de CT fue significativamente mayor en comparación con las no tratadas (-0.2 ± 0.1 mmol/l frente a -0.1 ± 0.1 mmol/l respectivamente, $p = 0.007$). El IMC aumentó en forma significativa un 6% ($p < 0.001$), sobre todo entre los 2 y los 5 años. La circunferencia de cintura y la RCC permanecieron sin cambios. La PAS no cambió durante el seguimiento y la exclusión de los pacientes que recibían terapia antihipertensiva ($n = 11$) no afectó las conclusiones. La PAD disminuyó durante el seguimiento en toda la cohorte ($p = 0.002$), pero esta reducción no alcanzó significación estadística cuando se excluyeron las personas en tratamiento antihipertensivo ($p = 0.064$).

La dosis de GHRh fue significativamente más alta en las mujeres durante todo el seguimiento. No se encontraron diferencias en los efectos terapéuticos de la GHRh sobre los parámetros bioquímicos y antropométricos entre hombres y mujeres. Al comienzo del estudio, 35 pacientes (56%) eran menores de 50 años y 28 (44%) tenían entre 50 y 75 años. Las personas de mayor edad tenían valores más elevados de IMC, circunferencia de cintura, RCC, LDLc, CT, TG, glucemia en ayunas, PAS y PAD en comparación con las más jóvenes. La dosis individualizada de GHRh en los pacientes de más edad fue significativamente más baja que en los de menor edad. Las diferencias en las concentraciones de LDLc y CT después de 7 años de terapia de reemplazo con GHRh fueron mayores en los individuos mayores en comparación con los de menor edad (-1.4 ± 0.9 mmol/l vs. -0.9 ± 1.0 mmol/l, $p = 0.020$ para LDLc, y -1.3 ± 1.0 mmol/l vs. -0.4 ± 0.9 mmol/l, $p = 0.001$ para CT). La media del cambio en los niveles de TG fue de -0.4 ± 0.9 mmol/l en las personas de mayor edad y de -0.5 ± 1.5 mmol/l en las más jóvenes ($p = 0.006$). Los pacientes de menor edad tuvieron un mayor incremento en el IMC en comparación con los mayores (2.2 ± 2.7 kg/m² frente a 0.9 ± 1.7 kg/m² respectivamente, $p = 0.036$). La media del cambio en la PAD fue mayor en los individuos de mayor edad que en los de menor edad (-6.7 ± 8 frente a -1.7 ± 9.2 mmHg, $p = 0.033$). No hubo diferencias con la edad en las respuestas de HDLc, glucosa, circunferencia de cintura, RCC o PAS luego de 7 años de terapia de reemplazo con GHRh.

Discusión

Estos resultados muestran que los efectos beneficiosos observados sobre los niveles de CT, LDLc y HDLc se mantuvieron aún después de 7 años de tratamiento con GHRh, mientras que los parámetros antropométricos, excepto el IMC, permanecieron sin cambios. Las disminuciones en las concentraciones de CT y LDLc se manifestaron durante los primeros 5 años de terapia de reemplazo con GHRh y continuaron luego su reducción.

Los niveles de HDLc aumentaron en forma significativa luego de 5 años de tratamiento, debido sobre todo al incremento observado después de los 2 años de su implementación. Las disminuciones en las concentraciones de CT y LDLc se manifestaron durante los primeros 5 años de terapia y continuaron haciéndolo después.

La PAD disminuyó tras 7 años de terapia de reemplazo con GHRh, pero este efecto se anuló cuando se excluyó a los pacientes bajo tratamiento antihipertensivo. La PAS permaneció sin cambios.

El IMC aumentó significativamente durante el seguimiento. Es probable que el aumento de la edad de los participantes se asociara con el incremento en el IMC, con independencia de la terapia de reemplazo de GHRh, al igual que lo que ocurre en la población normal. El aumento en la edad de los participantes pudo afectar varios de los parámetros estudiados. Sin embargo, los niveles de IGF-1 continuaron ascendiendo durante el ensayo, lo cual puede deberse al incremento en la respuesta al tratamiento con GHRh relacionado con la edad.

Es posible que parte de los efectos favorables observados con la terapia con GHRh se deban al efecto del IGF-1. Las consecuencias del aumento en los niveles en ayunas de glucosa en cuanto a la morbimortalidad cardiovascular aún deben ser establecidas.

En conclusión, los efectos beneficiosos de la terapia de reemplazo con GHRh en los adultos con DGH persistieron a

largo plazo (7 años). Debido a la magnitud de estos cambios sobre las concentraciones de lípidos por la GHRh sola y al hecho de que los adultos con panhipopituitarismo tienen un riesgo más alto de mortalidad cardiovascular, es importante el control estricto con un enfoque multidisciplinario.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/93435

2 - El Síndrome de Cushing Cíclico: un Desafío Clínico

Meinardi J, Wolffenbuttel B, Dullaart R

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; University of Groningen, Groningen, Países Bajos

[Cyclic Cushing's Syndrome: A Clinical Challenge]

European Journal of Endocrinology 157(3):245-254, Sep 2007

Actualización de los conceptos acerca del síndrome de Cushing cíclico y revisión de los casos publicados en la literatura desde 1960.

Los autores del presente trabajo presentan los conceptos actuales acerca del síndrome de Cushing cíclico (SCC), una enfermedad clínica infrecuente, junto con una revisión de los casos publicados en la literatura, hallados mediante una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed.

Definición

En general, los niveles plasmáticos de cortisol muestran variación circadiana y son máximos durante las primeras horas de la mañana y mínimos aproximadamente a la medianoche, en relación con el efecto de las hormonas liberadora de corticotropina (CRH) y adrenocorticotrópica (ACTH). Además, en la secreción del cortisol existe un ritmo ultradiano y otro infradiano. Los pacientes con diagnóstico de SC por lo general carecen del ritmo circadiano normal de producción de cortisol, mientras que en aquellos con SCC, el hipercortisolismo se presenta en forma intermitente, regular o irregular, y los niveles de cortisol entre ciclos pueden ser normales, inferiores o superiores a los parámetros de referencia.

Según la definición más ampliamente aceptada, se requiere la comprobación de 3 picos y 2 valles en la secreción de cortisol para diagnosticar el SCC. Algunos autores clasifican este síndrome en cuatro categorías de acuerdo con su expresión clínica: 1) síntesis hormonal cíclica regular con manifestaciones clínicas constantes, 2) secreción cíclica regular con traducción clínica periódica, 3) síntesis de cortisol cíclica irregular y síntomas simultáneos y 4) producción hormonal cíclica irregular y manifestaciones clínicas permanentes. La duración de los ciclos de hipercortisolismo suele ser constante para cada sujeto, pero varía desde días hasta meses entre los distintos pacientes. Cuando la secreción hormonal es irregular, los ciclos pueden presentarse con frecuencia sumamente variable. Esta es una de las limitaciones de la clasificación mencionada, que además carece de valor para realizar indicaciones terapéuticas. Por lo tanto, los autores del presente trabajo utilizan el término SCC para referirse a los pacientes con ciclos tanto regulares como irregulares de síntesis de cortisol, independientemente de su traducción clínica.

La prevalencia del SCC es muy baja, pero es posible que se subestime debido al bajo índice de sospecha clínica y a las dificultades en su diagnóstico; se ha estimado que puede representar entre el 20% y 40% de los casos de SC.

Revisión bibliográfica

Los autores realizaron una búsqueda en PubMed para localizar todos los informes de casos referentes al SCC, publicados en

inglés a partir de 1960. De este modo, se identificaron 65 trabajos, cuya información se consideró adecuada para ser analizada en la presente revisión.

Características clínicas de los casos descritos

Los revisores hallaron que las principales afecciones responsables de hipercortisolismo pueden manifestarse como SCc; la etiología responsable correspondió, en orden de frecuencia decreciente, a la enfermedad de Cushing (54%), la secreción ectópica de ACTH (26%, porcentaje superior al hallado en la población general de individuos con SC) y de origen suprarrenal (11%). Los tumores carcinoides representaron el origen más habitual de síntesis cíclica de cortisol en los pacientes con secreción ectópica de ACTH.

La proporción de SCc entre varones y mujeres fue 3:1 y la edad de presentación, variable, con mayor incidencia a partir de la quinta década de la vida. Diez de los casos descritos en la literatura correspondieron a niños y adolescentes, con edades entre 1 y 17 años. Respecto de la expresión clínica, la mayoría de los individuos presentó dos o más síntomas de hipercortisolismo, fundamentalmente hiperglucemia, trastornos del estado de ánimo, acné, hirsutismo y amenorrea.

Los ciclos con niveles plasmáticos elevados de cortisol mostraron una duración promedio de 21 días y fueron algo más extensos en los pacientes con secreción ectópica de ACTH o etiología principalmente suprarrenal. Por su parte, los períodos entre estos ciclos se prolongaron durante 30 días, en promedio, pero mostraron duración media de 120 días en los sujetos con hiperplasia suprarrenal.

Los datos aportados por los trabajos analizados no permitieron estimar la expectativa de vida de los pacientes debido, en parte, al breve período de seguimiento.

Los pacientes con SCc asociado con adenoma hipofisario mostraron elevado índice de recurrencia, a diferencia de lo habitual en los casos que no presentan manifestaciones cíclicas.

Fisiopatología

Es desconocida, y la hipótesis que lo relaciona con el crecimiento y la muerte periódicos de las células tumorales, secretoras de ACTH o cortisol, no es suficiente para explicar la regularidad de la secreción hormonal observada en muchos casos. También se ha planteado la persistencia de un mecanismo de regulación negativo de la síntesis hormonal en el tejido neoplásico. Otra explicación posible vincula la síntesis periódica de cortisol con la liberación de ciertas neurohormonas y algunos neurotransmisores por el hipotálamo; entre ellos, la CRH y la dopamina podrían desempeñar un papel fisiopatológico más importante.

Diagnóstico diferencial

Entre las afecciones que deben distinguirse del SCc se encuentran los cuadros leves y subclínicos de SC, los trastornos que simulan este síndrome, las manifestaciones debidas a alteraciones de los receptores hormonales, la resistencia a los glucocorticosteroides y la simulación.

SC subclínico

En los casos de sospecha clínica y resultados negativos en la primera evaluación de los niveles plasmáticos hormonales se recomienda repetir las determinaciones de laboratorio para correlacionar la evolución temporal de las alteraciones clínicas y bioquímicas y confirmar la presencia de valores cíclicamente elevados de cortisol. En general, la administración de dexametasona y CRH facilita el diagnóstico.

Alteraciones semejantes al SC

Corresponden a los cuadros de alteraciones clínicas y bioquímicas similares al síndrome, que remiten al tratar una causa subyacente no endocrina (seudocushing); es el caso del alcoholismo y la depresión, situación que puede distinguirse mediante las pruebas de inhibición de la producción de cortisol con bajas dosis de dexametasona, sola o combinada con CRH, y la evaluación del ritmo circadiano del cortisol.

SC mediado por receptores hormonales anormales

Se ha descrito un caso de hipercortisolismo transitorio durante la gestación, asociado con la síntesis de receptores suprarrenales anormales para la hormona luteinizante. También se ha informado la expresión ectópica de receptores para el polipéptido inhibidor gástrico, en pacientes con hiperplasia bilateral suprarrenal o adenoma, en los que la ingesta produce incremento de los niveles plasmáticos de cortisol.

Simulación

Esta situación es sugerida por la detección de valores fluctuantes de cortisol en plasma u orina, y puede ser causada por la administración de acetato de hidrocortisona o cortisona o glucocorticosteroides, como la prednisona. El diagnóstico puede confirmarse al medir los niveles de cortisol urinario mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, técnicas más específicas.

Resistencia a los glucocorticosteroides

Este síndrome se caracteriza por hipercortisolismo asociado con hiperfunción del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, por ausencia de efecto del cortisol a nivel de las células diana. El cortisol plasmático y urinario muestra cifras elevadas, el ritmo circadiano se encuentra preservado y la respuesta a la hipoglucemia inducida con insulina es positiva.

Exámenes de laboratorio

La diferencia principal en los hallazgos de laboratorio entre el SCc y el SC tradicional consiste en la variación temporal que presenta en el primer caso. La concentración plasmática de base promedio de ACTH en los 65 casos de SCc analizados fue de 140 pg/ml (valor máximo de 4 421 pg/ml) y las cifras más elevadas correspondieron a los individuos con secreción ectópica (promedio de 260 pg/ml). Por su parte, el cortisol libre urinario mostró valor medio de 4 810 nmol/24 horas (variación entre 35 nmol/24 horas y 115 197 nmol/24 horas), también con incremento más notable en los casos de producción hormonal ectópica de ACTH (nivel promedio de 9 655 nmol/24 horas).

Ante la sospecha de SCc, es fundamental la oportunidad temporal y la repetición de los estudios bioquímicos, que pueden incluir la medición frecuente de la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas, el cálculo del cociente cortisol/creatinina seriado nocturno y la valoración circadiana del cortisol en saliva. La utilidad de las pruebas dinámicas de secreción hormonal, para diferenciar los casos de producción ectópica o hipofisaria de ACTH, es discutible, ya que los resultados pueden variar si los análisis se realizan durante el ciclo de hipercortisolismo o fuera de éste. La obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior sólo se indica en circunstancias limitadas. Cuando se evalúa un paciente con posible secreción ectópica hormonal, como causa del SCc, deben solicitarse los marcadores biológicos tumorales, en especial la calcitonina, habitualmente elevada en presencia de un tumor neuroendocrino.

Enfoque diagnóstico del paciente con probable SCc

El diagnóstico de SCc puede ser muy difícil y no se dispone de estrategia alguna de evaluación de los pacientes, aplicable en todos los centros de atención. Los autores proponen dos algoritmos de diagnóstico, divididos según la sospecha se fundamente en los síntomas clínicos o los hallazgos de laboratorio.

Categoría I: sospecha clínica con resultados hormonales dudosos

Si las manifestaciones clínicas son compatibles con el SC, debe sospecharse la presentación cíclica cuando las determinaciones hormonales muestran resultados contradictorios en el tiempo; por ejemplo, valores inicialmente elevados de cortisol y posteriormente normales. En estos casos, proponen repetir las mediciones del cortisol durante meses o años y realizar las pruebas de administración de dexametasona o CRH sólo en los períodos de hipercortisolismo. Estos exámenes también pueden

resultar de utilidad para detectar el SC subclínico y diferenciar los síntomas secundarios a depresión o alcoholismo.

Categoría II: valores elevados de cortisol y bajo índice de sospecha clínica

Si los resultados de laboratorio revelan exceso de cortisol plasmático en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes, los investigadores recomiendan repetir las determinaciones periódicamente para detectar la presencia de ciclos en la secreción hormonal. Ante la sospecha de simulación, se dispone de pruebas bioquímicas más específicas para diferenciar la excreción urinaria de cortisol endógeno de los compuestos exógenos. La resistencia a los glucocorticosteroides puede confirmarse mediante la prueba de tolerancia a la insulina y es conveniente reiterar las mediciones del cortisol para identificar cambios cíclicos.

Estudios por imágenes

Para localizar los tumores responsables de la secreción ectópica de ACTH, con patrón cíclico o no, es recomendable realizar tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de cuello, tórax y abdomen a todos los pacientes. No obstante, no es posible localizar lesión neoplásica alguna hasta en el 15% de los casos.

Debido a que los tumores neuroendocrinos con frecuencia expresan receptores de somatostatina, la centellografía con análogos de esa hormona se ha utilizado para visualizar las lesiones. Se informó que la sensibilidad de esta técnica es del 49% y que no suele ser superior para detectar tumores previamente inadvertidos en los estudios por imágenes convencionales. Otros métodos de valoración funcionales no poseen un papel establecido en el diagnóstico del SCc.


Tratamiento

El manejo terapéutico del SCc depende de la etiología responsable. Para los individuos con enfermedad de Cushing, la neurocirugía por vía endoscópica es la opción de primera elección; también puede indicarse radioterapia, convencional o con empleo de bisturí gamma, o realizarse suprarrenalectomía, en casos específicos. La resección suprarrenal por vía laparoscópica es el tratamiento de preferencia en los sujetos con adenoma unilateral, mientras que la suprarrenalectomía bilateral puede efectuarse en aquellos con hiperplasia nodular bilateral. En presencia de producción ectópica de ACTH debe removerse quirúrgicamente la lesión tumoral, toda vez que sea posible localizarla. En caso contrario, es habitual indicar suprarrenalectomía bilateral y, en presencia de contraindicaciones para este procedimiento, puede administrarse tratamiento farmacológico con ketoconazol, aminoglutetimida, metirapona o mitotano. Los análogos de la somatostatina pueden controlar la secreción de ACTH pero carecen de efecto antineoplásico, mientras que aún no se ha definido la utilidad de los radiofármacos dirigidos específicamente a los receptores de somatostatina.

Conclusiones

Los médicos deben estar familiarizados con las características del SCc, enfermedad infrecuente pero probablemente subdiagnosticada. La presentación cíclica del hipercortisolismo puede relacionarse con la secreción anormal de ACTH u otras etiologías, y también es necesario distinguir el verdadero SCc de otras afecciones clínicas, como la depresión. Ante la sospecha, es fundamental repetir las determinaciones hormonales durante años, de ser necesario. El tratamiento, de modo similar al SC, depende de la causa responsable y aún no se dispone de información suficiente para establecer el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de SCc.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93443

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

3 - La Acromegalia y el Sistema Cardiovascular

Lombardi G, Galdiero M, Colao A y colaboradores

Federico II University of Naples, Nápoles, Italia

[Acromegaly and the Cardiovascular System]

Neuroendocrinology 83(3-4):136-138, 2006

La supresión de los niveles de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, junto con la mejoría de la miocardiopatía y de los factores de riesgo, puede mejorar el pronóstico de la enfermedad cardiovascular en este trastorno.

En general, la acromegalia es una enfermedad producida por un tumor hipofisario, secretor de hormona de crecimiento (GH), que se caracteriza por el incremento en los niveles circulantes de GH y, como consecuencia, del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), responsable del cuadro clínico complejo de la enfermedad. Como la GH y el IGF-1 ejercen actividades reguladoras sobre el sistema cardiovascular, la acromegalia se asocia con una serie de alteraciones que involucran la función y la estructura cardíaca y el sistema vascular.

La afección del corazón en la acromegalia define la miocardiopatía acromegálica, caracterizada fundamentalmente por hipertrofia ventricular concéntrica. Su prevalencia es mayor del 90% en pacientes con duración prolongada de enfermedad, si bien los cambios estructurales se pueden observar en aquellos con exposición breve a la hipersecreción de GH. La historia natural de la miocardiopatía acromegálica incluye tres etapas: una fase temprana, fundamentalmente en pacientes jóvenes con duración breve de la enfermedad, que consiste en hipertrofia cardíaca inicial, frecuencia cardíaca elevada e incremento del gasto sistólico, lo que configura el síndrome hiperkinético; una fase intermedia, en la que se hace más evidente la hipertrofia y aparecen signos de disfunción diastólica y de insuficiencia sistólica en el esfuerzo, y la etapa final de la enfermedad no tratada, en la que pueden aparecer alteraciones de la función sistólica en reposo e insuficiencia cardíaca con signos de miocardiopatía dilatada. También pueden observarse trastornos en el ritmo, enfermedad valvular y alteraciones en la función diastólica.

Miocardiopatía acromegálica

Tanto la GH como el IGF-1 ejercen sus efectos sobre el sistema cardiovascular en forma directa—por mecanismos endocrinos, autocrinos y paracrinos— e indirecta, debido a que producen incremento del riesgo cardiovascular e hipertensión arterial (HTA). En los cardiomiocitos existen receptores de la GH y del IGF-1, además, este último aumenta el contenido de calcio intracelular y mejora la sensibilidad al calcio de los miofilamentos. Al momento del diagnóstico de la enfermedad, la mayoría de los pacientes presenta hipertrofia ventricular izquierda (HVI), en tanto que la fibrosis intersticial constituye la alteración histológica principal. La hipertrofia es un hallazgo temprano de la acromegalia, que empeora proporcionalmente a la duración de la enfermedad. La HTA es quizás el factor más importante que agrava la HVI; asimismo, la prevalencia de hipertrofia es mayor en pacientes hipertensos.

La fase inicial, que puede permanecer asintomática durante años, se caracteriza por la alteración de la función diastólica. Además, en presencia de deterioro diastólico, la recuperación incompleta de la precarga puede afectar la función sistólica durante el esfuerzo físico. La hemodinamia de la perfusión coronaria no ha sido evaluada extensamente, pero en hasta el 22% de los casos se ha descrito una afección de los vasos pequeños y de los intramurales. Si bien las arterias proximales en general son normales, pueden mostrarse extendidas y tortuosas o, raramente, con estenosis. Los pacientes con acromegalia no tratada también están expuestos a niveles elevados de triglicéridos, apolipoproteínas A y E y fibrinógeno, entre otros. Se debe considerar el papel de este conjunto patogénico para

detectar la progresión de las complicaciones cardiovasculares y su reversibilidad potencial en pacientes determinados.

Arritmias

Los trastornos electrocardiográficos observados con frecuencia en pacientes con acromegalia, fundamentalmente en el pico de la actividad física, incluyen extrasístoles, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular paroxística, síndrome del nódulo sinusal, taquicardia ventricular y bloqueos de rama. Se halló arritmia ventricular compleja en el 48% de los pacientes en comparación con el 12% de los controles; la frecuencia de esta arritmia se incrementa con la duración de la enfermedad y su gravedad se correlaciona con la masa del ventrículo izquierdo.

Hipertensión

En pacientes con acromegalia, la HTA es uno de los factores pronósticos negativos más importantes para mortalidad que afecta a un tercio de los pacientes. Los autores comunicaron una incidencia de HTA diastólica del 46%.

Entre los mecanismos responsables se incluye el incremento del volumen plasmático con aumento concomitante en el sodio total intercambiable. La resistencia a la insulina y la diabetes también desempeñan un papel importante.

Si bien se ha considerado la posibilidad del aumento en el gasto y en el índice cardíaco, junto con la disminución de la resistencia vascular sistémica, muchos estudios sugieren que, por el contrario, esta resistencia se puede hallar elevada en algunos territorios vasculares, probablemente debido a alteraciones morfológicas y funcionales específicas, a disfunción endotelial o a la alteración en la regulación del tono arterial; en conjunto, esto sugiere que puede estar presente una distribución heterogénea del gasto cardíaco. De acuerdo con la hipótesis de Folkow, el incremento en la presión en pacientes con exceso de GH puede originarse directamente debido al aumento del grosor en los vasos de resistencia.

Alteración vascular

Se cuenta con escasa información sobre la afección vascular en la acromegalia. Con el estudio de la microcirculación periférica se observó alteración a nivel capilar, tanto en pacientes con diabetes y HTA como en los que no presentan estos trastornos. En sujetos con acromegalia se observó incremento en el grosor de la íntima-media, pero la prevalencia de placas bien definidas no fue mayor que en los controles. La presencia de niveles elevados de insulina en pacientes con acromegalia curada puede ser el factor subyacente capaz de mantener aumentado el grosor de la íntima-media.

En sujetos normotensos y con acromegalia se comunicó disfunción endotelial en los miembros, deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio e incremento de la respuesta vasoconstrictora mediada por el sistema simpático. Recientemente se demostró que el incremento del grosor de la íntima-media depende fundamentalmente de los factores de riesgo concomitantes, dado que no se halló diferencia en sujetos con acromegalia activa o curada y los controles, al incluir en el análisis HTA, diabetes y dislipidemia.

Efectos del control de la GH y del IGF-1 sobre la enfermedad cardiovascular

Diversas investigaciones sugirieron que la normalización de la GH y del IGF-1, secundaria al tratamiento, puede detener la progresión de la miocardiopatía; de este modo, se reduciría la morbilidad y mortalidad cardiovascular. También se ha comunicado que la adenomectomía transesfenoidal reduce la masa ventricular izquierda y mejora el desempeño diastólico, si se obtiene el control de la enfermedad. Se observó reducción de la masa ventricular en pacientes tratados con análogos de la somatostatina; este efecto se manifiesta a los 6 meses, si bien es más importante entre los 6 y los 12 meses. La mejoría en la función diastólica y sistólica es más notable no sólo en pacientes en los que se alcanza el control de la enfermedad sino en aquellos más jóvenes, en los que la duración de la hipersecreción de GH e IGF-1, previa a la intervención, fue breve. En conjunto,

estas observaciones sugieren que existen más probabilidades de revertir la miocardiopatía acromegálica en pacientes jóvenes con breve duración de la enfermedad, e indican que el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz son fundamentales. También se observaron efectos beneficiosos del tratamiento con análogos de la somatostatina sobre la frecuencia cardíaca, que puede deberse no sólo a la disminución de los niveles de GH y de IGF-1 sino también al efecto directo del octreotida sobre el sistema de conducción.

Conclusiones

La GH parece desempeñar un papel muy importante no sólo en el desarrollo cardíaco sino también en los cambios funcionales durante la miocardiopatía acromegálica. Su acción es directa e indirecta, al estimular la producción de un exceso de IGF-1. Es fundamental efectuar una evaluación cardíaca cuidadosa, morfológica y funcional al inicio y durante el seguimiento. En general, no se describe isquemia aguda, si bien no se puede excluir la presencia de isquemia crónica. De este modo, es necesario evaluar la perfusión miocárdica en todos los pacientes con acromegalia. La supresión de los niveles elevados de GH e IGF-1 mediante el tratamiento satisfactorio, en conjunto con la mejoría de la miocardiopatía y de los factores de riesgo como HTA y complicaciones metabólicas, puede mejorar el pronóstico adverso de la enfermedad cardiovascular en la acromegalia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93445

4 - Complejo de Carney: Patología y Genética Molecular

Boikos S, Stratakis C

National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

[Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics]

Neuroendocrinology 83(3-4):189-199, 2006

Se presenta una revisión actualizada sobre el complejo de Carney, un síndrome de neoplasia endocrina múltiple de características particulares causado por mutaciones de la holoenzima proteína cinasa A.

La enfermedad actualmente denominada «complejo de Carney» (CC), descrita por primera vez en un paciente afectado por acromegalia, síndrome de Cushing, tumores testiculares y lesiones pigmentadas en la piel, se aplica para definir la asociación de mixomas, lesiones pigmentadas múltiples de piel y signos de hiperactividad endocrina. Para efectuar el diagnóstico de CC se requiere la presencia de dos de las manifestaciones del síndrome, confirmadas por medios bioquímicos, histología o diagnóstico por imágenes, pero también se admite la presencia de un criterio en pacientes portadores de una mutación del gen *PRKAR1A*.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La edad promedio de detección es a los 20 años, pero se informaron cinco casos diagnosticados al nacer; no obstante, aunque las lesiones pigmentadas pueden estar presentes en el momento del nacimiento, los léntigos suelen alcanzar su aspecto y distribución característicos recién en la etapa peripuberal.

Los tumores más comunes durante la infancia son los mixomas cutáneos y la enfermedad nodular pigmentada corticosuprarrenal (ENPC), además de los tumores de células de Sertoli de células grandes calcificantes (TSCGC) y los nódulos tiroideos, de aparición más frecuente dentro de los primeros 10 años. La distribución de la ENPC por edad es bimodal en el CC, con la mayor proporción de casos diagnosticados en la segunda o tercera década, y una pequeña parte durante los primeros 2 a 3 años de edad.

En el CC se asocian las características clínicas de un síndrome cardiocutáneo con las de una neoplasia endocrina múltiple, ya que los mixomas cardíacos son las lesiones no cutáneas más frecuentes. Pueden detectarse a cualquier edad, incluso en la infancia, y su localización es similar en las cuatro cámaras, pueden repetirse y no muestran predilección por género. Estas características difieren de las de los mixomas esporádicos, que son más comunes en las mujeres mayores y suelen presentarse como tumores únicos, ubicados de preferencia en la aurícula izquierda; asimismo, los tumores del CC tienden a ser de naturaleza más agresiva que los esporádicos, ya que son responsables del 50% de la mortalidad específica por enfermedad en estos pacientes. La localización de los mixomas cutáneos varía, pero los sitios más frecuentes son mamas, pezones, párpados y conducto auditivo externo; además, pueden detectarse en la pelvis, el aparato genital femenino y la orofaringe. Con cierta frecuencia también pueden presentarse otros tumores no endocrinos, como los epitelomas trifoliculares del conducto auditivo.

Como parte del compromiso de las glándulas endocrinas en el CC, puede encontrarse enfermedad nodular tiroidea, adenomas hipofisarios productores de hormona del crecimiento (GH) y síndrome de Cushing independiente de ACTH o corticotrofina, secundario a la presencia de tumores testiculares y ENPC. Esta última es la afección endocrina más frecuente del CC, ya que se presenta en cerca de una cuarta parte de los pacientes y es responsable de la mayor parte de la morbilidad asociada. Como el síndrome de Cushing secundario a ENPC puede tener un curso atípico, incluso subclínico, el diagnóstico puede ser dificultoso, si bien se ha demostrado evidencia histológica de la enfermedad en la mayoría de los estudios *post mortem* de pacientes con CC.

En los varones, la aparición de TCSCGC puede equiparar en número a la ENPC, pero la morbilidad de esta última es superior, ya que dicho tumor testicular es una lesión típicamente benigna; sin embargo, al igual que en el síndrome de Peutz-Jeghers, el TCSCGC en el CC puede ser productor de hormonas y causar ginecomastia en las etapas prepúber y peripúber. La malignización es excepcional, y en estos pacientes también pueden existir restos suprarrenales y tumores de células de Leydig.

Si bien la enfermedad tiroidea puede adoptar cualquier forma, desde nódulos hasta carcinoma, no parece existir mayor riesgo de presentar hipotiroidismo o hipertiroidismo, a diferencia de lo que ocurre con las lesiones suprarrenales e hipofisarias. La enfermedad quística o multinodular se detecta por ecografía en hasta un 75% de los pacientes con CC, pero las biopsias muestran como hallazgo más frecuente el adenoma folicular, con un 10% de cáncer folicular o papilar. Se demostró que los casos esporádicos de cáncer de tiroides muestran un incremento de la pérdida de heterocigosidad en el *locus* CNC (presente en el CC) del cromosoma 17 (17q22-24); lo que avala la hipótesis de que la disminución de la función del gen *PRKAR1A* causa un efecto tumorigénico sobre el tejido tiroideo.

Pueden presentarse schwannomas samomatosis melanóticas en cualquier parte del sistema nervioso central y periférico, con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal (esófago, hígado estómago y recto) –asimismo, la malignidad se demostró en 6 de 33 casos de CC–, y se caracterizan por su elevada pigmentación, multicentricidad y alta frecuencia de multicentricidad. Aparte de los síndromes neurofibromatosos y de la schwannomatosis familiar aislada, el CC es el único trastorno genético que se presenta con schwannomas.

Entre las manifestaciones de CC, la acromegalia clínica es bastante infrecuente, mientras que el cuadro bioquímico, con aumento de GH, factor de crecimiento 1 similar a la insulina e hiperprolactinemia leve, puede detectarse en hasta el 75% de los pacientes.

Se han informado adenomas mamaros ductales, en algunos casos bilaterales (3 de 6 mujeres); al igual que los osteocondromixomas, que también sugieren la presencia del síndrome. Los quistes ováricos pueden asimismo aparecer como parte del CC, con escasa significación clínica, aunque en ocasiones progresan a carcinoma.

Mortalidad

Estos pacientes tienen una disminución de su expectativa de vida; la mayoría de los fallecimientos son atribuibles a causas cardíacas (57%) y neoplásicas.

Proteína cinasa A y mecanismos moleculares Loci *CNC1* y *CNC2*

Los análisis genéticos de pacientes con CC indican que existen dos *loci*, sin diferencias fenotípicas importantes entre las familias que presentan uno u otro: uno en el cromosoma 17q22-24 (*CNC1*) y el otro en el cromosoma 2p16 (*CNC2*), pero el gen responsable aún se desconoce.

Las funciones de transcripción, metabolismo, progresión en el ciclo celular y apoptosis son algunos de los procesos celulares regulados por la proteína cinasa A (PKA) dependiente del AMPc, cuya actividad está bajo la regulación de factores que afectan la actividad de la adenilciclasa. La estructura natural de esta enzima consiste en cuatro subunidades, dos reguladoras (R) y dos catalíticas (C), con dos variantes de las primeras denominadas R1 y R11. La forma completa u holoenzima contiene dos subunidades C que no interactúan entre sí, unidas a heterodímeros u homodímeros de subunidades R1 o R11, con disociación de las subunidades C como consecuencia del proceso de activación mediado por dos moléculas de AMPc. A su vez, dichas subunidades fosforilan una amplia variedad de sustratos proteicos, en sitios con treonina o serina. La subunidad reguladora de la PKA, denominada R1-alfa, está codificada por el gen *PRKAR1A*.

Las mutaciones en el *locus CNC1* han sido identificadas en el 52.8% de las familias estudiadas en la Clínica Mayo, al tiempo que se detectaron mutaciones inactivadoras del gen *PRKAR1A* entre los pacientes sometidos a mapeo del cromosoma 17. Las mutaciones más frecuentes en estas familias parecen ser esporádicas, con aparición *de novo* y originan una forma truncada de R1-alfa.

ENPC en el complejo de Carney

La ENPC, una forma infrecuente del síndrome de Cushing independiente de ACTH, es el cuadro en el cual se ha estudiado mejor el impacto fisiológico de las mutaciones inactivadoras del gen *PRKAR1A*. Debido a la naturaleza cíclica o intermitente del hipercortisolismo asociado, el diagnóstico puede efectuarse con una prueba de Liddle de 6 días, que muestra un patrón clásico paradójico, con incremento del cortisol libre o de la 17alfa-hidroxioprogesterona, o ambos, en la orina de 24 horas, superior al 50% de los valores basales al segundo día de una dosis alta de dexametasona. Esta característica de la ENPC en el CC no parece estar mediada por las alteraciones del gen *PRKAR1A*, sino que sería una respuesta directa del tejido suprarrenal a la dexametasona.

PRKAR1A y tumorigénesis

En varias líneas celulares y tejidos cancerosos se investigado el papel tumorigénico del R1-alfa, ya que su expresión se encuentra aumentada en los tumores malignos osteoblásticos, de ovario, mama y colorrectales, y parece asociarse con estadios más avanzados.

La primera enfermedad humana asociada con una mutación del heterotetrámero PKA es el CC, en el cual se comprobó la actividad disminuida de R1-alfa, con la consecuencia de un incremento en la actividad total de proteína cinasa estimulada por AMPc, probablemente por activación selectiva de otros componentes del tetrámero PKA, en los distintos tejidos. No obstante, permanece sin aclarar el mecanismo por el cual está incrementada la génesis tumoral.

PKA y estabilidad cromosómica

Actualmente se están investigando los mecanismos asociados con la génesis tumoral, relacionada con las variaciones de la actividad de PKA por pérdida de R1-alfa. La PKA es ubicua y participa de la regulación del ciclo celular, con un posible efecto sobre la estabilidad de los cromosomas, por actuar en interfase y metafase sobre el centrómero, el huso mitótico, los microtúbulos

y la citocinesis. Sin embargo, debido a la naturaleza compleja de las interacciones entre las vías de transducción y los efectos específicos por tejido de la PKA alterada, los informes son contradictorios.

Interacciones entre PKA y otras vías

Las interrelaciones entre la actividad alterada de PKA, el estado del *PRKAR1A* y el metabolismo celular son objeto de intensas investigaciones, ya que el papel de la PKA en las vías de señalización endocrinas parece ser fundamental y varía según el tipo celular, la especie y el ligando involucrado. Las respuestas están mediadas por interacciones con la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y otras vías de señalización; los informes señalan que la regulación alterada de las vías de señalización probablemente intervenga en las manifestaciones fenotípicas del CC.

Conclusiones

Los hallazgos más recientes acerca del CC fueron presentados en esta revisión, pero aún no se ha establecido cómo se llega al fenotipo clínico de la enfermedad a partir de los efectos del gen *PRKAR1A* sobre la proliferación y el crecimiento celular; asimismo, no se ha determinado si sólo se comporta como un gen supresor o si los efectos se ejercen a través de mecanismos más complicados sobre la estabilidad cromosómica y las vías de señalización celular. Esta enfermedad constituye un modelo único, que facilita el estudio del funcionamiento y de las complejas interacciones de la vía de señalización de PKA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93447

5 - Ligandos Múltiples de Somatostatina y Dopamina-Somatostatina Dirigidos hacia Receptores de Somatostatina y Dopamina en Adenomas Hipofisarios

Saveanu A, Gunz G, Jaquet P y colaboradores

Institut Fédératif Jean Roche, Marsella, Francia

[Somatostatin and Dopamine-Somatostatin Multiple Ligands Directed towards Somatostatin and Dopamine Receptors in Pituitary Adenomas]

Neuroendocrinology 83(3-4):258-263, 2006

El grado de expresión de los diversos subtipos de receptores de somatostatina y dopaminérgicos explicaría la variabilidad de la respuesta terapéutica a los análogos de la somatostatina (octreotida y lanreotida) y la mayor eficacia de nuevas moléculas, capaces de unirse a más de un tipo de estos receptores.

La necesidad de optimizar los resultados del tratamiento clínico de la acromegalia, para que mayor cantidad de pacientes logren los objetivos terapéuticos recientemente propuestos, ha motivado el desarrollo galénico de nuevos compuestos, sumados a los análogos de somatostatina octreotida y lanreotida, que muestran afinidad preferencial por los receptores de somatostatina (rsst) tipo 2. Algunas moléculas más complejas, agonistas de más de un subtipo de estos receptores, como el SOM-230 y otras quiméricas, con capacidad para actuar como ligando de los rsst y también de aquellos para dopamina, como BIM-23A760, han mostrado mayor eficacia que la octreotida para inhibir la secreción de hormona de crecimiento (GH) en cultivos celulares.

Los objetivos principales de los autores del presente trabajo fueron comparar la eficacia de la octreotida, el BIM-23268 (ligando preferencial de los rsst₂) y la cabergolina (un agonista de los receptores dopaminérgicos D₂) para reducir la producción de GH en cultivos celulares obtenidos a partir de

adenomas hipofisarios humanos y determinar la potencia relativa de dos moléculas novedosas, BIM-23A779 y BIM-23A781, capaces de unirse tanto a los rsst como a los D₂, en relación con otros compuestos previamente investigados, SOM-230 y BIM-23A760.

Pacientes y métodos

Para realizar este trabajo se emplearon muestras de macroadenomas hipofisarios productores de somatotropina, obtenidas durante la resección quirúrgica realizada a 22 pacientes acromegálicos, en un centro de atención de alta complejidad de Marsella. Los participantes, 15 mujeres y 7 varones, tenían una edad promedio de 41 ± 3 años y valores plasmáticos medios de GH de 72 ± 39 mg/l. En todos los casos se indicó cirugía por vía transesfenoidal, ya sea como tratamiento de primera elección o debido a respuesta parcial a la administración de octreotida o lanreotida (17 sujetos). Los análogos de somatostatina se suspendieron 1 mes antes del procedimiento quirúrgico.

Parte del tejido resecado se utilizó para cuantificar la expresión del ARNm de los diferentes subtipos de rsst y aquellos D₂ en las células tumorales, mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT). Otra fracción de la muestra se sometió a procedimientos enzimáticos para obtener células aisladas y cultivos, que se emplearon en estudios farmacológicos; de este modo, se determinó la afinidad de los ligandos de interés por los rsst y D₂, según pruebas de saturación de su unión.

Resultados

Expresión del ARNm de los diversos receptores por las células tumorales

En todos los tumores se detectaron transcritos de los receptores rsst₂, rsst₁ y D₂. Se observó correlación entre el grado de expresión del ARNm de los rsst₂ y la capacidad de inhibición máxima de la secreción de GH al administrar octreotida, y también entre la presencia de ARNm de los receptores D₂ y la respuesta a la cabergolina (p < 0.05 en ambas situaciones). Además, se detectó la expresión de transcritos de los rsst₁ en 12 tumores, 10 de los cuales también eran secretores de prolactina, y de aquellos rsst₃, en 10 muestras.

Respuesta individual de los receptores a los diferentes ligandos

La inhibición máxima promedio de la secreción de GH al utilizar octreotida, BIM-23268 o cabergolina difirió entre los adenomas. La mayor respuesta se obtuvo con octreotida, en 61% de los casos, con BIM-23268 (ligando con afinidad preferencial por los rsst₂) en 19% de los tumores y con cabergolina en el 21% de las muestras; la reducción porcentual de la secreción hormonal correspondió, aproximadamente, al 28%, 24% y 27%, en igual orden.

Potencia comparada de las nuevas moléculas

En tejido extraído de adenomas con respuesta parcial a la octreotida, los investigadores compararon la eficacia para inhibir la producción de somatotropina de dos ligandos para varios rsst (SOM-230 y BIM-23A779) y de dos moléculas agonistas tanto de los rsst como de los D₂ (BIM-23A760 y BIM-23A781), con la de la octreotida, en diferentes concentraciones. Sólo el BIM-23A760 y el SOM-230 lograron reducción de la secreción hormonal significativamente mayor que la octreotida (p < 0.01 y < 0.05, respectivamente). Entre los nuevos compuestos, el BIM-23A760, con capacidad de unión a los rsst₂, rsst₁ y D₂, resultó el más potente, seguido del ligando universal SOM-230 (reducción porcentual de la producción hormonal de aproximadamente 52% y 28%, en cada caso).



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Discusión

Con el empleo de PCR-RT, diversos estudios previos mostraron la expresión variable de los diferentes subtipos de receptores para somatostatina (rsst) en los adenomas productores de GH; mientras que la variedad rsst₂ se ha hallado presente de manera constante en todos los tumores, la presencia de rsst₅ y D₂ ha sido demostrada en un porcentaje de los casos. El hecho de que en el presente estudio se detectara la expresión de los tres tipos de receptores en todos los adenomas evaluados podría relacionarse con cuestiones técnicas. A pesar de esta discrepancia con las publicaciones anteriores, resulta indiscutible el papel fundamental del subtipo 2 de los rsst en la inhibición de la secreción de GH y el nivel de expresión de estos receptores se ha correlacionado, tanto *in vitro* como *in vivo*, con el grado de respuesta a sus ligandos preferenciales, octreotida y lanreotida. En los casos de respuesta parcial a la octreotida, los agonistas con mayor afinidad por los rsst₅, pueden mostrar efecto sinérgico con los rsst₂ y aumentar la respuesta terapéutica. En este trabajo, el empleo de agonistas de múltiples rsst resultó en diverso grado de inhibición de la secreción de somatotropina, dependiente de la dosis empleada; así, aunque los compuestos BIM-23A779 y SOM-230 tienen similar afinidad de unión con los rsst, y los rsst₅, el primero fue 20 veces menos eficaz que el segundo, al comparar las curvas de dosis-respuesta. Por consiguiente, otras variables farmacocinéticas podrían determinar el efecto biológico de los distintos agentes.


En el presente estudio y en concordancia con otras investigaciones previas, los niveles de expresión de los transcritos para el receptor D₂ se correlacionaron con el efecto inhibidor de la cabergolina sobre la secreción de GH. Esos hallazgos, junto con la información de que los tumores productores mixtos de GH y prolactina muestran los niveles más elevados de ARNm de estos receptores, estimularon la creación de moléculas quiméricas, con afinidad de unión tanto con los rsst como con los D₂, que han resultado eficaces para disminuir la producción hormonal en adenomas puros o mixtos. Además, los autores de este trabajo hallaron que el BIM-23A760 fue el agente más eficaz en este sentido, quizá debido a su unión preferencial con los rsst₂.

Los investigadores afirman que los ligandos para múltiples receptores de somatostatina y los que también poseen afinidad por los D₂ son más eficaces para inhibir la producción de GH por parte de los adenomas secretores de esa hormona que muestran respuesta parcial a la administración de octreotida. Esta conclusión resulta trascendente desde el punto de vista clínico, pero las pruebas disponibles hasta la fecha no permiten hacerla extensiva al caso de otros tumores hipofisarios.

Es posible que los prolactinomas, cuyas células expresan receptores D₂, rsst₅ y rsst₁, respondan a la administración de BIM-23268 o SOM-230 (ligandos preferenciales de los rsst₅), además de los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina. En relación con los adenomas secretores de corticotropina, que expresan fundamentalmente rsst₅, se ha hallado correlación entre el grado de inhibición de la producción de ACTH y la presencia de ARNm de los receptores mencionados.

El efecto sinérgico observado entre los ligandos para los rsst₅ y D₂, en el caso de los tumores productores de GH o de esta hormona y prolactina, podría deberse a la formación de oligómeros funcionales en la membrana celular, como se demostró experimentalmente, o bien a heterodimerización a nivel del retículo sarcoplasmático, durante la síntesis de estos receptores, en ciertas células tumorales que conservarían esta capacidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93448

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Los Estudios por Imágenes de los Receptores de Somatostatina en los Tumores Neuroendocrinos

De Herder W, Kwekkeboom K, Krenning E y colaboradores

Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos

[Somatostatin Receptor Imaging for Neuroendocrine Tumors]

Pituitary 9(3):243-248, Sep 2006

Las neoplasias que expresan receptores de somatostatina pueden visualizarse en estudios funcionales mediante radiofármacos con afinidad por estos receptores, capacidad que ha resultado útil para detectar tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y sus metástasis y definir la conducta terapéutica.

Se han identificado seis subtipos de receptores de somatostatina (sst₁, sst_{2a}, sst_{2b}, sst₃, sst₄ y sst₅), presentes en diferentes tejidos humanos, que poseen afinidad variable por el ligando natural o sus análogos, incluidos los octapéptidos octreotida y lanreotida.

Una variedad de tumores neuroendocrinos (TNE) expresan estos receptores, entre ellos, los adenomas hipofisarios, los TNE gastroenteropancreáticos, los carcinoides, los paragangliomas, los feocromocitomas, el cáncer de pulmón de células pequeñas y el carcinoma medular de tiroides. Las células neoplásicas suelen presentar múltiples subtipos de sst, principalmente sst₂, sst₅ y sst₃, que varían entre los distintos tumores y muestran heterogeneidad aun entre las lesiones del mismo tipo. La presencia de estos receptores permite la visualización *in vivo* del tejido neoplásico en estudios centellográficos en los que se emplean análogos de somatostatina radiomarcados con especial afinidad por ellos. En la actualidad, el ¹¹¹In-pentetreotida es el radiofármaco de preferencia para identificar los receptores sst. También se dispone de otros compuestos radiomarcados, como el ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotida (Tc-TOC) o el ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-octreotato.

Entre los estudios por imágenes funcionales mediante tomografía por emisión de positrones, los que utilizan ⁶⁸Ga-DOTA-D-phe¹tyr³-octreotida (⁶⁸Ga-DOTATOC) o ⁶⁸Ga-DOTA-D-phe¹tyr³-octreotida (⁶⁸Ga-DOTATOC) permiten investigar de modo experimental los tumores carcinoides y otros TNE.

Los autores de este trabajo actualizan los usos actuales de la gammagrafía con análogos de somatostatina radiomarcados para el diagnóstico y pronóstico de diversos TNE que expresan receptores sst.

Estudios por imágenes de los sst en los TNE gastrointestinales (carcinoides) y pancreáticos

Entre el 70% y 90% de los TNE gastrointestinales (GI) expresan receptores sst₂ y sst₅, por lo cual la gammagrafía es sumamente útil para visualizar las lesiones. La sensibilidad de la centellografía con ¹¹¹In-pentetreotida para detectar tumores carcinoides varía entre el 86% y 95%, mientras que la que confirma la presencia de gastrinomas metastásicos, tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (vipomas), glucagonomas y neoplasias NE pancreáticas no funcionantes se encuentra entre el 75% y 100%. No obstante, es de tan sólo 55% en el caso del insulinoma benigno, que carece de receptores sst₂. Esta técnica de obtención de imágenes permite la estadificación más precisa de las neoplasias, al observarse localizaciones del tumor no detectadas por los estudios convencionales. Esta ventaja permite identificar lesiones reseables no observadas previamente o evitar intervenciones quirúrgicas en pacientes con metástasis múltiples; además, puede facilitar la selección de los sujetos con mayor posibilidad de responder a la administración de análogos de la somatostatina.

Estudios funcionales de los feocromocitomas y paragangliomas

El estudio con ^{111}In -pentetrotida permite visualizar feocromocitomas malignos, no detectados con el empleo de ^{123}I -MIBG, así como las localizaciones tumorales extrasuprarrenales. También manifiesta la presencia de paragangliomas multicéntricos y sus metástasis.

Técnicas de imágenes aplicadas al carcinoma medular de tiroides

La sensibilidad general de la gammagrafía con ^{111}In -pentetrotida para detectar metástasis del carcinoma medular de la glándula tiroides varía entre el 45% y 70%. No obstante, la baja afinidad de esta neoplasia por los análogos de la somatostatina limita la utilidad de las imágenes funcionales de los receptores sst, desde el punto de vista terapéutico.

Evaluación por imágenes de los receptores sst en los adenomas hipofisarios

Dado que la adenohipofisis expresa normalmente receptores sst, ha sido necesario desarrollar métodos cuantitativos de valoración de las imágenes centellográficas con ^{111}In -pentetrotida, para diferenciar el tejido tumoral del sano. Se han empleado valores de referencia para la captación del radiofármaco, calculados al dividir la actividad visualizada en la región de interés (RI) por un valor basal fijo, pero los resultados pueden ser inexactos en el caso de ciertos tumores no funcionantes; otra alternativa consiste en medir la respuesta en la RI sin corrección con cifras de referencia.

Debido a que la mayoría de los adenomas secretores de hormona de crecimiento (GH) tienen receptores sst_2 y sst_5 , la gammagrafía con ^{111}In -pentetrotida permite la visualización del tejido tumoral. Varios investigadores han hallado correlación entre la captación del radiofármaco y la respuesta terapéutica de los tumores hipofisarios productores de GH o de tirotrópina. Aunque los estudios no han mostrado capacidad suficiente para detectar microadenomas secretores de prolactina o corticotropina (ACTH), han permitido visualizar macroadenomas productores de esas hormonas y localizaciones extralaxares y metástasis de tumores que sintetizan ACTH o corticoliberina. De modo similar, mediante esta técnica, se han diagnosticado lesiones con secreción ectópica de somatoliberina responsables de acromegalia. En el caso de los adenomas no funcionantes, la relación entre la captación del ^{111}In -pentetrotida y la respuesta terapéutica ha resultado contradictoria.

Una utilidad adicional de los estudios funcionales reside en la diferenciación del tejido tumoral remanente luego de la resección quirúrgica o de la radioterapia, de las imágenes cicatrizales y la radionecrosis.

Por otra parte, una diversidad de neoplasias que pueden presentar localización próxima a la silla turca expresan receptores sst_2 , sst_3 o sst_5 y, por lo tanto, pueden evaluarse mediante la centellografía con análogos de la somatostatina radiomarcados. Estos tumores incluyen meningiomas, gliomas de clases III y IV, algunas metástasis de carcinoma de mama u otros adenocarcinomas, osteosarcomas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, angioleiomiomas, cordomas, hemangiopericitomas y displasia fibrosa, abscesos y granulomas.

Conclusión

La centellografía con radiofármacos capaces de unirse a los receptores sst es una técnica por imágenes sumamente útil para la visualización de los TNE gastroenteropancreáticos (excepto el insulinoma) y puede anticipar la probabilidad de respuesta hormonal y, en ocasiones, tumoral a la administración de análogos de la somatostatina. Por otra parte, el papel de los estudios por imágenes funcionales de los receptores sst es mucho más limitado en el caso de los adenomas hipofisarios.

7 - El Registro Alemán de Acromegalia: Descripción de la Base de Datos y Resultados Iniciales

Reincke M, Petersenn S, Quabbe H y colaboradores

University of Munich, Munich; University of Essen, Essen; Free University Berlin, Berlin, Alemania

[The German Acromegaly Registry: Description of the Database and Initial Results]

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes
114(9):498-505, Oct 2006

Los registros de pacientes con enfermedades raras son de gran valor para conocer la evolución y la respuesta al tratamiento; además, cuando el mismo sistema se emplea en la recolección de datos, aportan información que puede compararse con la de otros países.

La producción excesiva de hormona de crecimiento (GH) produce acromegalia, una enfermedad infrecuente, con una prevalencia estimada de 40 a 69 casos por millón de habitantes. La morbilidad y la mortalidad a largo plazo se muestran elevadas en esta población; sin embargo, debido a que los estudios realizados en un único centro por lo general sólo abarcan un número escaso de pacientes, es difícil establecer consideraciones definitivas. De allí la importancia de la creación de bases de datos nacionales; por ejemplo, recientemente se obtuvo información importante a partir de los registros británico, finlandés y español.

Alemania tiene una población de aproximadamente 80 millones de personas; por lo tanto, se estima que entre 2 400 y 5 700 individuos padecen acromegalia. Debido a las características del sistema alemán de salud es posible que muchos pacientes con acromegalia reciban tratamiento en hospitales no universitarios y en clínicas privadas de endocrinología. Esta situación permite comparar las características de la atención del paciente en diferentes ámbitos clínicos. El *German Acromegaly Registry* fue creado en 2003 por la *German Endocrine Society*. En este trabajo, los autores describieron los objetivos, la organización, la metodología, el financiamiento y los primeros resultados de la base de datos, sobre 1 543 pacientes, registrados hasta junio de 2005.

Métodos y pacientes

El *German Acromegaly Registry* comenzó a funcionar en 2003 con dos objetivos esenciales: en primer lugar, la evaluación de la morbilidad y la mortalidad de la acromegalia y, en segundo lugar, el mejoramiento de la calidad del diagnóstico y el tratamiento. El registro abarca todos los centros que brindan asistencia a por lo menos 4 pacientes con acromegalia: hasta diciembre de 2005 se anotaron 82 centros y 42 comunicaron la existencia de pacientes. Las autoridades del registro eligieron un comité directivo, cuyos integrantes se renuevan cada 2 años. Este comité lleva a cabo la coordinación científica, evalúa los datos, prepara la reunión anual y elabora comunicados que se envían a todos los miembros del registro y de la *German Endocrine Society*. El comité también autoriza a los miembros a analizar los datos y publicar los resultados. La organización está financiada por un subsidio de una empresa farmacéutica que no ejerce influencia alguna sobre las hipótesis de investigación, la recolección de los datos o su análisis; además, no tiene derecho a voto, no puede acceder a la información del registro y no se le permite que analice los datos de manera independiente. Desde 2003, se incluyen aproximadamente 500 pacientes por año y, desde 2005, éstos son evaluados anualmente.

El registro alemán utiliza el mismo sistema computarizado de la *United Kingdom Acromegaly Registry*, de manera tal que será posible realizar comparaciones entre ambos, en diferentes sistemas de salud. Por su parte, el *Austrian Acromegaly Registry* (fundado en 2004), también utiliza la base de datos británica. Los pacientes son ingresados con un número de identificación y también se recoge información sobre el sexo y la fecha de

nacimiento. Sólo los centros que participan en el proyecto pueden acceder a la información de un paciente individual. Se obtienen datos relacionados con las características demográficas de los enfermos, con el diagnóstico (acromegalia, gigantismo o secreción ectópica de hormona liberadora de hormona de crecimiento), inicio estimado de los síntomas y fecha de diagnóstico, acerca de los resultados de los estudios de imágenes (resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada), parámetros hormonales (concentración de GH, prueba de tolerancia oral a la glucosa y niveles de factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) y detalles del tratamiento médico (agentes dopaminérgicos, análogos de la somatostatina o antagonistas de GH), radioterapia y cirugía. También se reúne información en relación con la morbilidad asociada con la enfermedad y con la terapia (hipopituitarismo, trastornos visuales, diabetes o intolerancia a la glucosa, hipertensión, bocio, cefalea, litiasis vesicular, artrosis, apnea obstructiva del sueño y neoplasias).

La mayoría de los registros nacionales de acromegalia confía en la documentación que los pacientes brindan voluntariamente, en forma impresa o por correo electrónico. Sin embargo, la motivación para participar seguramente es variable y difícil de determinar con precisión. Con el propósito de minimizar este obstáculo, la recolección de datos la realiza una compañía profesional, especializada en servicios de salud pública. Dos enfermeras especialmente entrenadas visitan los centros, evalúan las historias de los pacientes, toman los datos relevantes e ingresan la información en la base de datos; así, el proceso se realiza con alta calidad y homogeneidad. La recolección de datos a partir de la historia se realiza en 30 a 300 minutos, según la complejidad del caso.

La cura de la enfermedad se define en presencia de los siguientes criterios: GH después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa de menos de 1 µg/l y concentración normal de IGF-1 para la edad y el sexo. La enfermedad se considera controlada en presencia de una concentración aleatoria de GH inferior a los 2.5 ng/ml.

Resultados

Hacia diciembre de 2005, 42 centros evaluaron 1 543 pacientes: 45.88% de sexo masculino, con una edad promedio en el momento del diagnóstico de 44.29 años. En algunos pacientes, la enfermedad se había diagnosticado mucho tiempo antes (entre 1960 y 1969).

La evaluación independiente de los datos originales reveló algunas discrepancias en sólo una minoría de casos (esencialmente, en relación con el inicio del tratamiento médico o con la fecha de la evaluación hormonal).

En la mayoría de los pacientes, la acromegalia es consecuencia de un macroadenoma hipofisario; se registraron 687 macroadenomas (de 10 mm o más) y 159 microadenomas. En 26 casos no se encontraron tumores. El número de personas tratadas en cada institución varía considerablemente (de 4 a 133) pero, en promedio, los hospitales universitarios asisten el mayor número de pacientes. En el 59.8% de los casos, el primer tratamiento consiste en cirugía, el 73.6% es sometido a cirugía transesfenoidal y el 6.1% a intervención transfrontal. Sólo 22 pacientes (1.4%) recibieron radioterapia como tratamiento de primera línea; en cambio, 330 fueron sometidos a esta modalidad terapéutica en segunda instancia, después de los resultados no exitosos de la cirugía. Un total de 527 sujetos fue tratado clínicamente como primera opción, fundamentalmente con análogos de la somatostatina y, con menor frecuencia, con agonistas de la dopamina. La terapia médica inicial se aplicó sobre todo a pacientes de edad avanzada; por el contrario, los sujetos más jóvenes por lo general fueron sometidos a cirugía como tratamiento de primera línea.

Discusión

Varios países disponen de registros nacionales o regionales de acromegalia. Drange y col. fueron los primeros en comunicar la información de 176 pacientes seguidos con esta metodología. Otro estudio incluyó 363 sujetos asistidos entre 1976 y 1996 en

3 instituciones de los EE.UU.; el objetivo de esa investigación fue analizar la prevalencia de hipogonadismo.

Los registros nacionales de Dinamarca (1977-1993) y de Suecia (1965-1993) revelaron elevado riesgo de cáncer del sistema digestivo, en especial de intestino delgado, colon y recto, en pacientes con acromegalia. La investigación más amplia abarcó 1 840 pacientes de 14 centros del Reino Unido, 884 de los cuales habían sido sometidos a radioterapia. El 22% logró una concentración de GH de menos de 2.5 ng/ml hacia los 2 años, mientras que el 60% consiguió este propósito aproximadamente a los 10 años y el 77%, a los 20 años.

A diferencia de la mayoría de los centros de tratamiento de Europa, los de Alemania son pequeños; además, en este país muchos pacientes no reciben tratamiento en centros universitarios. Debido a las limitaciones de tiempo en este contexto y a las diferencias en la interpretación de las definiciones diagnósticas y terapéuticas, el registro nacional utiliza un sistema externo de evaluación, con enfermeras especialmente entrenadas en la recolección de datos, y los centros que participan sólo deben brindar las historias clínicas de los pacientes. El análisis de los primeros 1 543 sujetos confirma que muchos pacientes con acromegalia en Alemania reciben tratamiento en hospitales no universitarios (9.5%) o en clínicas privadas (29.8% de los casos).

El comité directivo se reúne 3 a 4 veces por año para evaluar la progresión del trabajo; se han publicado resúmenes en el congreso anual de la *German Endocrine Society*, en el Congreso Europeo de Endocrinología, en el Congreso Internacional de Hipófisis y en la reunión de la *American Endocrine Society* y están programadas varias publicaciones sobre tratamiento médico, radiación y cirugía.

En la fase retrospectiva del registro se incluyeron aproximadamente 400 pacientes con diagnóstico de acromegalia antes de 1990, una situación que puede asociarse con un efecto sustancial sobre la calidad de la información, dado que los resultados clínicos, radiológicos y bioquímicos pueden no estar correctamente documentados; de hecho, las técnicas de los estudios de imágenes han mejorado considerablemente en los últimos años. Por el contrario, la fase prospectiva iniciada en 2005 utiliza planillas estandarizadas que se envían a cada centro para la que recolección de datos sea homogénea.

Sin embargo, los resultados preliminares sugieren que los datos recogidos por el *German Acromegaly Registry* son suficientemente confiables; no obstante, la metodología debe mejorarse en el futuro. Este sistema y otros parecidos de diversos países representan, sin duda, herramientas importantes para el estudio de la acromegalia, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php93451

8 - Desregulación del Eje Hipotálamo-Hipófiso-Suprarrenal y Alteraciones de la Memoria en la Diabetes Tipo 2

Bruehl H, Rueger M, Convit A y colaboradores

New York University School of Medicine, Nueva York; Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, EE.UU.

[*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysregulation and Memory Impairments in Type 2 Diabetes*]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
92(7):2439-2445, Jul 2007

En pacientes con diabetes tipo 2, el aumento de cortisol por disfunción del eje suprarrenal suele asociarse con deterioro cognitivo, atribuido a la afección del hipocampo; asimismo, estos efectos estarían mediados por el mal control glucémico.

Como parte de la respuesta al estrés, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) provoca la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) por la hipófisis, estimulada por el

factor liberador hipotalámico (CRH), lo que a su vez lleva al aumento de producción de glucocorticoides (GC) por la corteza suprarrenal, los cuales ejercen un efecto de retroalimentación negativa en el hipotálamo, la hipófisis y el hipocampo. Aunque los mecanismos de adaptación requieren el incremento de GC, sus niveles elevados crónicamente afectan diversos tejidos.

Varias investigaciones sobre los efectos de la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en el eje HHS mostraron una relación entre los niveles de cortisol y el control glucémico; además, en pruebas de estimulación neuroendocrina con dexametasona se comprobó un incremento en la respuesta del eje HHS en pacientes con DBT2.

Los efectos adversos sobre la cognición asociados con la DBT2 y el aumento de GC están bien establecidos, ya que el hipocampo, cuya función es esencial en la memoria declarativa, es de menor tamaño en los ancianos con DBT2 y su volumen está reducido en sujetos de mediana edad con DBT2 bien controlada, que presentan alteraciones de la memoria declarativa. El hipocampo también resulta afectado por la elevación crónica de los niveles de GC, puesto que la concentración de receptores de insulina y de GC es la mayor del cerebro; asimismo, desempeña un papel principal en la regulación inhibitoria del eje HHS y puede sufrir alteraciones por el efecto combinado de la resistencia a la insulina y la desregulación del cortisol.

El presente estudio se llevó a cabo para establecer, en primer lugar, si existen diferencias en los niveles basales de cortisol y en el control por retroalimentación del eje HHS entre pacientes con DBT2 y controles sanos, mientras que el segundo objetivo fue investigar si las alteraciones cognitivas observadas en la DBT2 pueden atribuirse a la desregulación del eje HHS.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos 60 voluntarios de 43 a 74 años, con un nivel cognitivo normal, de los cuales 30 tenían DBT2 y 30 eran controles saludables.

Los integrantes del grupo con DBT2 reunían los criterios diagnósticos y al inicio del estudio no recibían insulina ni medicamentos inductores de la secreción de insulina, pero 73% (22 pacientes) recibían terapia farmacológica, mientras que 8 estaban tratados sólo con intervenciones sobre el estilo de vida.

La valoración de todos los participantes incluyó examen físico y evaluaciones endocrinas, psiquiátricas y neurofisiológicas. Se determinaron las cifras de presión arterial, con tensión sistólica de 130 mm Hg o más, diastólica de 85 mm Hg o más, o el uso de medicación antihipertensiva como criterios para definir hipertensión. Por otra parte, el uso de estatinas, los niveles de triglicéridos por encima 150 mg/dl y de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de hasta 40 mg/dl en los hombres o de hasta 50 mg/dl en las mujeres fueron los criterios aplicados para la definición de dislipidemia. También se efectuaron determinaciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa e insulina luego de ayuno nocturno.

La valoración del eje HHS se efectuó por medio de la secreción basal de cortisol y por la prueba de provocación con dexametasona y CRH (DEX/CRH), mientras que las evaluaciones cognitivas se realizaron con pruebas neurofisiológicas estandarizadas, específicas para las distintas funciones.

Para valorar los síntomas de depresión se utilizó la escala de Hamilton, en tanto que el cociente intelectual (CI) fue valorado mediante escalas debidamente validadas.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante las pruebas de chi cuadrado, exacta de Fisher y de la t para muestras independientes, para las variables nominales, en tanto que para evaluar comparaciones y diferencias entre grupos se utilizaron análisis de regresión lineal, ANOVA, MANOVA o ANCOVA, según correspondiera a cada tipo de variable.

Resultados

Variables demográficas y descriptores de grupo

Todos los participantes fueron apareados por edad, educación y sexo. Sus funciones cognitivas se encontraban dentro de parámetros normales, sin diferencias en los puntajes de depresión en la escala de Hamilton ($p = 0.936$). De acuerdo con lo esperable, las cifras de índice de masa corporal (IMC),

glucemia y HbA_{1c} , al igual que los valores de hipertensión y dislipidemia, fueron superiores en los sujetos con DBT2, pero en el 27% de ellos, tratados sólo con intervenciones sobre la calidad de vida, los niveles de HbA_{1c} no difirieron significativamente de los hallados en los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales (7.5% en ambos casos).

Hallazgos en el eje HHS

Las determinaciones de cortisol mostraron una notable superposición al comparar a los sujetos diabéticos con los controles. En los primeros, los niveles basales fueron significativamente mayores, al igual que los obtenidos en la prueba DEX/CRH ($p = 0.002$ y 0.002 , respectivamente), sin variaciones luego de efectuar ajustes por posibles factores de confusión.

El análisis de los datos, controlados por edad y sexo, demostró la existencia de asociaciones positivas significativas entre los niveles de HbA_{1c} y de cortisol luego de la estimulación con dexametasona en el grupo diabético, con conservación de la significación luego de tomar en cuenta las cifras de IMC, hipertensión y dislipidemia, mientras que dichas asociaciones no se constataron entre HbA_{1c} y niveles basales de cortisol ni dentro del grupo control.

Hallazgos cognitivos

Los hallazgos cognitivos mostraron diferencias significativas respecto del CI, ya que los diabéticos tuvieron valores normales, pero inferiores a los de los controles (CI en DBT2: 106 ± 12 ; CI en controles: 116 ± 8 ; $p < 0.001$). La separación entre grupos se constató sólo en el dominio de la memoria declarativa, cuyas mediciones permanecieron alteradas en forma significativa en el grupo con DBT2 en varias de las pruebas específicas, en tanto que los demás dominios cognitivos no mostraron diferencias significativas entre diabéticos y controles.

Al evaluar las asociaciones entre cognición y función del eje HHS, se comprobaron variaciones significativas en una de las pruebas de memoria declarativa. El agregado de la variable HbA_{1c} en el modelo de predicción añadió un 15.6% en la varianza, que llegó a 32.8% en total, en conjunto con el nivel de cortisol luego de la supresión por dexametasona, considerada como marcador del eje HHS. Las restantes mediciones de la memoria declarativa también mostraron asociaciones significativas, tanto con HbA_{1c} como con los marcadores del eje HHS.

Discusión

La secreción de cortisol al inicio fue superior en los sujetos con DBT2 en comparación con los controles, al igual que las alteraciones en la regulación del eje HHS, mientras que en todos los participantes se comprobaron asociaciones significativas entre las alteraciones de la memoria declarativa y los niveles altos de cortisol, pero mediadas por el control glucémico (reflejado por los niveles de HbA_{1c}). En coincidencia con informes previos, los niveles de cortisol luego de la administración de dexametasona también fueron significativamente mayores en el grupo con DBT2, al igual que la respuesta al CRH, lo que sugiere que estos pacientes presentan una sensibilidad anormal del eje HHS a la retroalimentación, posiblemente relacionada con una deficiencia de los receptores de GC en el hipocampo.

Los niveles de ACTH, por su parte, no difirieron entre los grupos, si bien fueron superiores en los sujetos diabéticos, debido tal vez a la gran variabilidad y a la desregulación central del eje HHS, que se refleja en la disfunción de la memoria declarativa relacionada con el compromiso del hipocampo.

Los niveles de HbA_{1c} actúan como marcador del control glucémico a largo plazo en los pacientes con DBT2. Las asociaciones observadas con el eje HHS, que no fueron afectadas por el IMC, la dislipidemia o la hipertensión, sugieren un impacto directo de la diabetes sobre ese eje, que parece más pronunciada cuanto peor es el control de la enfermedad. Los hallazgos de este estudio no permiten extraer conclusiones sobre el orden de aparición, pero autorizan a afirmar que la DBT2 provoca daños en el hipocampo, lo que a su vez afecta la regulación del eje HHS.

Las personas con DBT2 mostraron signos de deterioro cognitivo, específicamente de la memoria declarativa, mientras que las restantes áreas evaluadas no difirieron significativamente con las de los controles. Esta especificidad fue atribuida al corto período desde el diagnóstico de diabetes (7.43 ± 7.26 años), a que la mayoría de los participantes fueron relativamente jóvenes (menores de 60 años) y a que el hipocampo es sumamente vulnerable. Los estudios por imágenes y neurofisiológicos del hipocampo, efectuados por los autores y por otros grupos, avalan la noción de que las funciones localizadas en el hipocampo son afectadas tempranamente por la DBT2; asimismo, con la progresión de la enfermedad, es posible que se afecten otras áreas cerebrales, con lo cual podría ampliarse el deterioro cognitivo.

Se propuso que las lesiones del hipocampo serían causadas por la disfunción endotelial asociada con la resistencia a la insulina, por hipoglucemia relativa durante los períodos de mayor activación cerebral, la cual, al actuar en conjunto con los niveles elevados de cortisol, podría dañar áreas cerebrales vulnerables como el hipocampo. También se han postulado otros mecanismos, como lesiones tóxicas, productos finales de la glucosilación avanzada o alteraciones en la actividad del blanco de la rapamicina en mamíferos.

Si bien tiene algunas limitaciones, relacionadas con las características de la muestra y los parámetros analizados, los autores consideran que este estudio demuestra que en los sujetos con DBT2 existen niveles elevados de cortisol y alteraciones de la regulación por retroalimentación del eje HHS, la cual a su vez se relaciona con el grado de control glucémico. Asimismo, estiman que los pacientes con DBT2 presentan deterioro de la memoria declarativa, que parece depender más del control glucémico que de la desregulación del eje HHS. El daño del hipocampo parece ocurrir temprano en la historia evolutiva de la DBT2 y conduce a alteraciones en la regulación del eje HHS, las cuales pueden a su vez generar un círculo vicioso en el que los niveles elevados de cortisol agravan la disfunción del hipocampo, con nuevos aumentos de cortisol.

La realización de estudios longitudinales desde las etapas preclínicas de la enfermedad y durante la transición hacia la diabetes podría brindar información sobre el orden en que ocurren los eventos; además, se podrían atenuar los deterioros cognitivos por medio de mejoras en el control glucémico. Los autores opinan que en futuras investigaciones se deberían incluir evaluaciones longitudinales del estado endocrino, la cognición y estudios cerebrales de diagnóstico por imágenes a fin de obtener información valiosa sobre el papel del eje HHS en las funciones cognitivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93526

9 - El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (NEM-1) y sus Efectos sobre el Páncreas

Gianani R

University of Colorado Health Science Center, Aurora, EE.UU.

[The Multiple Endocrine Neoplasia Type-1 (MEN-1) Syndrome and its Effect on the Pancreas]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
92(3):811-812, Mar 2007

Los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples son enfermedades genéticas caracterizadas por lesiones proliferativas (hiperplasia, adenoma y, en algunos casos, carcinoma) que se originan en varios tejidos endocrinos.

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) son un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por lesiones proliferativas (hiperplasia, adenoma y, en ocasiones, carcinoma)

que se originan en varios tejidos endocrinos. Los tumores endocrinos en los síndromes NEM no difieren histológicamente de los tumores esporádicos, pero suelen ser multifocales y precedidos por hiperplasia endocrina que, en algunos casos, es la única manifestación de la enfermedad. Las lesiones glandulares neoplásicas pueden aparecer al mismo tiempo (sincrónicas) o en diferentes momentos (metacrónicas).

Existen dos tipos principales de NEM: NEM-1 o síndrome de Wermer y NEM-2. A su vez, la NEM-2 se subclasifica en NEM-2A o síndrome de Sipple (hiperplasia paratiroidea, feocromocitoma e hiperplasia o carcinoma de células C) y NEM-2B, en el que la hiperplasia paratiroidea está ausente pero pueden aparecer múltiples ganglioneuromas mucocutáneos. Una variante de NEM-2A –denominado cáncer tiroideo medular familiar– se distingue por la fuerte predisposición por cáncer medular pero con ausencia de otras características del síndrome.

El NEM-1 consiste de la asociación de hiperplasia o neoplasia hipofisaria, paratiroidea y pancreática, en ciertas ocasiones acompañado por tumores endocrinos gastroentéricos. Más raramente, los pacientes con NEM-1 presentan carcinoides de timo (que aparecen sólo en hombres) y lipomas o tumores del tejido conectivo. La presentación clínica más frecuente de NEM-1 es hiperparatiroidismo, en general debido a hiperplasia más que a adenoma paratiroideo. La segunda manifestación más habitual es la neoplasia de los islotes pancreáticos, que aparece en el 80% de los pacientes. Estos tumores suelen ser multicéntricos, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico, y pueden sufrir transformación maligna y producir metástasis. En la mayoría de los casos se produce hiperplasia de múltiples tipos celulares, si bien la manifestación clínica suele deberse a la hiperproducción de una única hormona. El tumor de los islotes más frecuente en NEM-1 es el gastrinoma asociado con síndrome de Zollinger-Ellison. El glucagonoma es un tumor bastante infrecuente en este síndrome, a pesar de la presencia habitual de numerosas células productoras de glucagón dentro de otros tumores de los islotes.

La mutación heredable de línea germinal en el gen MEN1, localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) y acompañado de una delección somática que conduce a la pérdida del alelo natural (este proceso se conoce como pérdida de la heterocigosidad (PH), causa NEM-1. Con menos frecuencia, el alelo natural es inactivado por una mutación somática que resulta en la pérdida de la función. Para el cromosoma 11q13, la PH representa un paso necesario para la aparición de neoplasias endocrinas en la mayoría de las lesiones relacionadas con NEM-1. El gen MEN1 es un supresor tumoral característico, dado que su función normal en la célula previene la transformación hiperplásica o neoplásica, y esto se produce sólo cuando ambos alelos son inactivados. El producto del gen MEN1 es una proteína nuclear de 610 aminoácidos denominada menina, que regula el ciclo celular y la transcripción.

El papel exacto de la menina en la prevención de la tumorigénesis se desconoce, pero varios estudios han comenzado a dilucidarlo. Numerosas proteínas con funciones en la regulación del ciclo celular, la proliferación y la reparación de daño al ADN interactúan con la menina. La primera proteína que interactúa con ella es JunD, un factor de transcripción que es parte de la familia de la proteína activadora 1 (PA1). La PA1 es un factor de transcripción dimerico formado por miembros de la familia de proteínas Jun y Fos, importante en la regulación de la proliferación y la diferenciación celular.

Otro mecanismo de la función supresora tumoral de la menina es la activación de otros genes supresores tumorales, como el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p18INK4c. Dreijerink y col. propusieron que la menina asocia la regulación transcripcional y la modificación de cromatina mediante la unión a ambos factores de transcripción y proteínas modificadoras de cromatina. Esta hipótesis es sustentada por la observación de que la menina es un componente de metiltransferasa histona, que puede metilar el residuo lisina 4 de histona H.

El estudio de Perren y col. define el espectro de lesiones histológicas y moleculares observadas en el páncreas de sujetos con NEM-1. En el primer caso, las lesiones consisten en macroadenomas (> 5 mm) y microadenomas (multicéntricos y < 5 mm). Los microadenomas pueden ser reconocidos histológicamente por sus patrones trabecular, giriforme o compacto, con esclerosis o sin ella. Suele considerarse que en la NEM-1 existe progresión de la hiperplasia a transformación adenomatosa (primero microadenoma y luego macroadenoma) y, por último, en algunos casos carcinoma franco. Este estudio mostró que la PH ya está presente en grupos de células endocrinas (denominado por el autor, grupos de células endocrinas monohormonales) morfológicamente similares al tejido de los islotes normal, pero identificable mediante la expresión predominante o exclusiva de una hormona del islote (que, en la mayoría de los casos, fue glucagón).

Las consecuencias de estos hallazgos señalan que la PH de menina constituye una lesión temprana que, *per se*, no provoca transformación adenomatosa del tejido endocrino. Es probable que al defecto inicial (PH del gen de menina), que quizá conduzca a la proliferación de un único tipo celular, lo sigan eventos adicionales que conduzcan a la formación de adenoma. La otra conclusión importante del autor señala que los islotes hiperplásicos (definidos por islotes agrandados con una relación incrementada de células de glucagón/insulina) no presentan PH de menina y, por lo tanto, no es probable que la hiperplasia de los islotes represente un paso obligatorio en la progresión de tejido normal a neoplásico.

La patogenia de la hiperplasia de los islotes en NEM-1 no se conoce, pero es posible que sea consecuencia de la mutación de la línea germinal (sin requerimiento de la segunda mutación somática de menina). Una hipótesis alternativa es que las lesiones adenomatosas multicéntricas secreten uno o más factores que estimulen la proliferación de los islotes o la neogénesis. La producción de gastrina aumenta en 60% de los pacientes con NEM-1, aun en ausencia de manifestación clínica de hipergastrinemia. En los seres humanos se observa incremento de la replicación de células beta, adyacente a los gastrinomas pancreáticos, y la terapia combinada con factor de crecimiento epidérmico y gastrina induce la neogénesis de células beta de los islotes de las células ductales. Por lo tanto, es posible que la producción de gastrina por parte de los tumores pancreáticos o intestinales pueda, al menos en parte, ser responsable de la hiperplasia de los islotes. La identificación de los factores que promueven la hiperplasia de islotes en NEM-1 podría conducir a estrategias para restaurar la masa de las células beta en pacientes con diabetes tipo 1.

Según el autor, las lesiones de grupos de células endocrinas monohormonales y, por lo tanto, presumiblemente también las lesiones adenomatosas, pueden derivar tanto del tejido de los islotes como del endocrino difuso asociado con los túbulos. Por el contrario, un informe previo de Vortmeyer y col. sugirió que los tumores de los islotes no derivan de células de los islotes pancreáticos sino del compartimiento pancreático ductal/acinar. En particular, el autor estima que los tumores de los islotes derivan de células precursoras pluripotenciales que sufren proliferación neoplásica luego de la inactivación del alelo natural residual MEN por mutación somática. Los estudios futuros que identifiquen las células originarias de los tumores de los islotes podrán aportar otra visión sobre la posible existencia de células progenitoras pluripotenciales tanto en el compartimiento de los islotes como en el ductal/acinar.

 **Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93528

10 - Radioterapia Estereotáxica con Emisión de Protones para el Tratamiento de los Adenomas Persistentes Productores de Adrenocorticotropina

Petit J, Biller B, Loeffler J y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Proton Stereotactic Radiotherapy for Persistent Adrenocorticotropin-producing Adenomas]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
93(2):393-399, Feb 2008

El uso de protones en el tratamiento radioquirúrgico de adenomas recurrentes productores de ACTH presenta ventajas frente a los fotones en la administración de la dosis en el volumen tumoral, además de reducir la irradiación de los tejidos sanos circundantes.

En primera instancia, los adenomas de hipófisis productores de ACTH se tratan por resección transesfenoidal (RTE), con una tasa inicial de eficacia de 78% a 91%. En presencia de recurrencia o persistencia, las alternativas terapéuticas incluyen la repetición de la RTE, el tratamiento médico, la suprarrenalectomía bilateral, la radioterapia o la combinación de tratamiento.

Durante la última década, se extendió el uso de la radiocirugía estereotáxica, que permite efectuar tratamientos en una sola sesión. Puede realizarse con bisturí gamma (RCBG), radiocirugía con acelerador lineal o con protones (radiocirugía estereotáxica por emisión de protones [REEP]), pero las características de estos últimos posibilitan mayor selectividad en el tratamiento de la masa tumoral, con mínimos efectos sobre los tejidos circundantes.

Los autores presentan los primeros informes sobre el tratamiento con REEP de adenomas hipofisarios refractarios productores de ACTH, planificado sobre la base de las imágenes obtenidas con tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM).

Pacientes y métodos

Fueron evaluados 38 pacientes tratados con REEP entre 1992 y 2005, ante el fracaso de la RTE, efectuada previamente entre 1 y 4 veces. Dos sujetos habían recibido radioterapia fraccionada, con un caso de enfermedad de Cushing (EC) y otro de síndrome de Nelson (SN); otros 2 habían sido sometidos previamente a RCBG.

El origen hipofisario de la EC fue confirmado por tinción positiva para ACTH, en los especímenes quirúrgicos de 25 de 33 pacientes (76%), mientras que los 8 restantes mostraban hallazgos clínicos compatibles. Al momento de efectuar la REEP, 3 de los pacientes eran refractarios y 6 respondían al bloqueo farmacológico suprarrenal, mientras que 24 casos ya se encontraban controlados sin medicación.

En 5 pacientes con SN se había efectuado suprarrenalectomía bilateral antes de la REEP; presentaban niveles elevados de ACTH en plasma y signos imagenológicos de crecimiento tumoral, pero sin déficit neurológicos.

Se utilizó una dosis de 15 a 20 equivalentes Gray de cobalto (EGC), mientras que la dosis sobre el quiasma óptico fue limitada a 8 EGC, o a menos de 4 en pacientes con radioterapia previa.

El seguimiento incluyó determinaciones seriadas de los niveles de cortisol libre urinario (CLU) o de ACTH en plasma en los casos con suprarrenalectomía bilateral. Entre los fármacos indicados para el bloqueo suprarrenal, el más frecuente fue el ketoconazol, seguido de metapirona y aminoglutetimida; luego de obtener niveles de CLU normales, en forma estable por 3 meses, se intentó la suspensión de la medicación, con reanudación en caso necesario.

La función hipofisaria se evaluó anualmente por medio de valores de T_4 , prolactina en mujeres y testosterona en hombres, además de considerar el estado menstrual y los niveles de cortisol, iniciales y posteriores a la estimulación con ACTH.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron tratamiento de reemplazo con glucocorticoides. La investigación de posibles recurrencias se efectuó con estudios de RM a intervalos regulares o cuando se consideró necesario por los hallazgos clínicos o bioquímicos.

En los casos con EC, los criterios utilizados para definir la respuesta completa (RC) fueron la normalización de los niveles de CLU sostenida por más de 3 meses luego de un período libre de tratamiento médico y el control local del tumor; mientras que para el SN, se tomó como criterio el control local del tumor y la normalización de los niveles plasmáticos de ACTH. Asimismo, para todos los pacientes se tomó en cuenta la aparición de nuevo déficit hipofisario parcial o completo luego del procedimiento de REEP, definidos por la necesidad de iniciar terapia de reemplazo con hormonas de alguno de los ejes hipofisarios, o por la aparición de amenorrea con prolactina normal, o por el requerimiento de reemplazo de todas las hormonas, en pacientes que previamente sólo presentaban deficiencia de 1 o 2 ejes.

Ante una dosis única de REEP y la aparición de nuevas deficiencias hipofisarias se realizó la estimación de las tasas de RC por medio del método de Kaplan-Meier, mientras que las comparaciones entre grupos se realizaron con pruebas de *log-rank*.

Resultados

Se dispuso de los estudios completos de seguimiento de todos los pacientes, durante una mediana de 62 meses (20 a 136) luego de la REEP. Entre los casos con EC, 17 (52%) mostraron RC luego del tratamiento después de una mediana de 14 meses (5 a 49); asimismo, las tasas actuariales de RC fueron de 21% a 55% entre los años 1 y 6, con un 50% luego de 25 meses, mientras que los pacientes que no respondieron presentaron recurrencia de la EC al finalizar el seguimiento. Asimismo, se logró estabilizar la enfermedad en 12 casos (36%), con normalización sostenida de los niveles de CLU con tratamiento médico, sin evidencias de crecimiento tumoral. Durante el seguimiento, 2 de los 4 pacientes con niveles persistentemente elevados de CLU mostraron signos de progresión local y fueron tratados de nuevo con RTE.

En el grupo con SN se logró la RC en todos los pacientes ($n = 5$, 100%) luego de una mediana de 22 meses (15 a 27), sin signos radiológicos o bioquímicos de progresión luego de una mediana de seguimiento de 9 años (8 a 11).

Entre los pacientes tratados con REEP no se comprobaron complicaciones visuales o signos clínicos de lesión cerebral, en tanto que en 2 de los 4 sujetos tratados con radioterapia previa se observaron nuevas imágenes con refuerzo en las RM del lóbulo temporal, sin síntomas asociados.

Entre los 33 pacientes en riesgo, 17 presentaron nuevos déficit (52%) durante el seguimiento y requirieron reemplazo hormonal. La aparición de estos déficit se produjo luego de una mediana de 27 meses (9 a 60) y no mostró asociación con las variables evaluadas.

Discusión

Los datos presentados luego de una mediana de seguimiento de 62 meses indican que con una sesión de REEP se logró la RC en el 58% de los pacientes con adenoma hipofisario productor de ACTH, luego del fracaso del tratamiento previo con RTE; asimismo, la RC se comprobó en el 52% de los sujetos con EC y en el 100% de los que presentaban SN. También se logró la estabilización de la enfermedad en 32% de los pacientes con EC en tratamiento médico, que podrían alcanzar la RC en el futuro. Según los autores, el presente informe es el primero en presentar los resultados de la REEP, en un momento de grandes avances en el campo de la radioterapia, logrados gracias a los adelantos en las técnicas de diagnóstico por imágenes, como TAC y RM. Además, los resultados de eficacia y tiempo de respuesta coinciden con los de informes previos acerca de otros tratamientos radioquirúrgicos (como RCBG o basada en acelerador lineal) o con radioterapia fraccionada. La utilización

de protones presenta la ventaja de permitir una administración más precisa de la dosis, por lo que las comparaciones con otras técnicas deben interpretarse con cautela.

La radioterapia estereotáxica fraccionada, que administra la misma dosis diaria durante 6 semanas de tratamiento, ha permitido alcanzar RC y control tumoral en 50% a 57% de los pacientes, mientras que los informes sobre RCBG y radiocirugía con acelerador lineal señalan un 43% a 56% de RC y control tumoral, luego de una dosis única. Los tiempos hasta la RC fueron semejantes en todos los casos, entre 6 meses y 2 años, por lo cual se puede considerar que la eficacia y el tiempo de respuesta de REEP son similares a los de otras técnicas de radioterapia.

El uso de protones en la REEP presenta características promisorias, en comparación con los fotones y otras técnicas de irradiación, dado que la dosis de radiación se deposita en una distancia limitada, denominada pico de Bragg, más allá de la cual prácticamente no existe dosis de salida. Las otras técnicas depositan una dosis máxima a una determinada profundidad, mientras que la dosis remanente ejerce un efecto leve pero significativo sobre los tejidos atravesados por los fotones, antes de salir. Estas características hacen que el volumen irradiado con los protones se acerque más al volumen objetivo, y permite reducir la irradiación de los tejidos sanos circundantes hasta niveles óptimos, lo que resulta especialmente ventajoso en el tratamiento de tumores hipofisarios.

La REEP disminuye la dosis a nivel óptico, en el que la proximidad entre el quiasma y el volumen tumoral es un factor limitante para otras técnicas radioquirúrgicas, al tiempo que reduce la irradiación recibida por estructuras adyacentes, como el lóbulo temporal y los componentes vasculares del seno cavernoso. Se ha informado previamente que el riesgo de secuelas neurocognitivas y cerebrovasculares a largo plazo se encuentra aumentado en pacientes tratados con radioterapia convencional, por lo que la REEP podría reducir la incidencia de estas complicaciones. La dosis integral, que representa la sumatoria de las dosis de radiación recibidas por todos los tejidos del paciente, se relaciona con el aumento del riesgo de neoplasia, como los tumores cerebrales secundarios descritos en esta población. Aunque la REEP parece reducir en forma significativa el riesgo de tumores secundarios, sería necesario un seguimiento más prolongado, ya que se han informado períodos de latencia de entre 5 y 34 años.

La aparición de nuevas deficiencias hipofisarias en el 52% de los pacientes resulta superior a la informada en otros estudios, lo que podría atribuirse a las características de la población evaluada, dado que en 30 de los 38 sujetos se habían realizado 2 o más intervenciones quirúrgicas previas. También es posible que los períodos de seguimiento de los estudios previos hayan sido demasiado breves, ya que en el presente trabajo la mediana del tiempo de aparición de nuevos déficit hipofisarios fue de 27 meses.

El refuerzo en las imágenes de RM del lóbulo temporal, no acompañado por síntomas clínicos, fue detectado en 2 pacientes que previamente habían recibido radioterapia convencional fraccionada. Esta observación indica que aunque los protones permitieron reducir la irradiación de tejidos sanos circundantes, no la anulan por completo, y la administración de una segunda radioterapia no está exenta de riesgos, por lo que la indicación debe considerarse con precaución.

Conclusiones

Los datos presentados demuestran la eficacia de la REEP para el tratamiento de los pacientes con persistencia de adenomas productores de ACTH, ya que se logró el control bioquímico sin medicación en 58% de los pacientes con baja morbilidad; no obstante, los autores consideran necesario un período de seguimiento más prolongado para excluir posibles secuelas tardías de la radiación.

Novedades seleccionadas

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

11 - Utilidad de la Desmopresina en el Diagnóstico Diferencial de Síndrome de Cushing Dependiente de ACTH

Machado M, De Sa S, Salgado L y colaboradores

Clinical Endocrinology 66(1):136-142, Ene 2007

La desmopresina es de utilidad en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing (SC) dependiente de ACTH, ya que representa un secretagogo de ACTH para la toma de muestra bilateral simultánea de los senos petrosos inferiores (MBSSPI).

En los pacientes con SC dependiente de ACTH, la medición de los niveles de ACTH en los senos petrosos inferiores permite determinar si la causa del síndrome responde a la existencia de tumores hipofisarios secretores de ACTH o a otros factores, entre los cuales se incluyen los tumores ectópicos ocultos secretores de ACTH. En la bibliografía médica existen numerosos trabajos referidos a la MBSSPI a partir de la estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH); sin embargo, se conoce poco acerca de la utilidad de esta estrategia con el empleo de desmopresina como agente de estimulación.

En la presente investigación, sus autores evaluaron el uso de desmopresina en la MBSSPI; para ello, analizaron las variables correspondientes al gradiente entre ACTH central y periférico (CEN:PER), lateralización, confirmación quirúrgica del tumor y prevalencia de complicaciones en una población de pacientes con SC dependiente de ACTH.

El estudio incluyó 56 pacientes, con una mediana de edad de 30 años. En todos los casos se procedió a la toma de MBSSPI cuando no se visualizaron tumores hipofisarios en la resonancia magnética. El procedimiento comprendió la colocación de un catéter en los senos petrosos inferiores y la obtención de plasma para la medición de ACTH antes de la inyección de 10 µg de desmopresina y a los minutos 3, 5 y 10 en los senos petrosos inferiores y en sangre periférica. Se definió como gradiente CEN:PER la existencia de un valor de 2 o mayor en condiciones basales y de 3 o más después de la estimulación con desmopresina. Por otra parte, se consideró la existencia de lateralización frente a un gradiente entre ambos senos de 1.4 o mayor. Los diagnósticos definitivos, confirmados por datos histopatológicos y posquirúrgicos y por seguimiento clínico, incluyeron enfermedad de Cushing (EC, n = 50), hiperplasia hipofisaria (n = 1) y tumores ectópicos productores de ACTH (n = 5).

Se constató gradiente CEN:PER en 47 pacientes, el cual se observó en condiciones basales en 40 casos y después de la estimulación con desmopresina en los 7 restantes. La estimulación con desmopresina produjo aumento del ACTH plasmático en la mayoría de los pacientes con EC; al respecto, los niveles periféricos de ACTH aumentaron desde 19.5 hasta 28.3 pmol/l, mientras que los niveles centrales se incrementaron desde 167 hasta 987 pmol/l. Entre los 9 casos en los cuales no se observó gradiente CEN:PER, 5 presentaban tumores ectópicos productores de ACTH (3 pacientes con tumores carcinoides pulmonares, un paciente con tumor carcinóide de timo y otro con hiperplasia tímica), mientras que los 4 restantes correspondieron a casos falsos negativos de EC. Se observó lateralización en el 80.8% de los pacientes en condiciones basales y en el 17% de los casos después de la estimulación con desmopresina. En los pacientes con tumores, la localización de éstos determinada por MBSSPI a través de la lateralización se confirmó en el 78.7% de los casos. Las respectivas tasas de sensibilidad y especificidad de la toma de MBSSPI fueron de 92.1% y 100%.

Estos resultados muestran que en el procedimiento de toma de MBSSPI la estimulación con desmopresina podría representar una opción al empleo de CRH. El uso de desmopresina mejora el diagnóstico diferencial en los pacientes con SC, ya que amplifica el gradiente CEN:PER y el correspondiente a las concentraciones de ACTH en ambos senos petrosos inferiores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/93437

12 - Prevalencia de Insuficiencia Adenohipofisaria Postraumática

Klose M, Juul A, Feldt Rasmussen U y colaboradores

Clinical Endocrinology 67(2):193-201, Ago 2007

En los pacientes con traumatismo cerebral, la prevalencia de insuficiencia adenohipofisaria es del 15%. En general, este trastorno es infrecuente; sin embargo, datos recientes indican que su prevalencia parece ser superior a la previamente establecida.

La elevada cantidad de pacientes que presentan traumatismo cerebral no permite la evaluación sistemática de la presencia de insuficiencia adenohipofisaria en todos los casos. A pesar de que la gravedad de la lesión y el edema cerebral difuso se han señalado como factores asociados con mayor probabilidad de presentar insuficiencia adenohipofisaria por traumatismo, los datos referidos a la identificación de los pacientes con mayor riesgo aún resultan escasos.

En este trabajo, sus autores intentaron determinar la prevalencia de insuficiencia adenohipofisaria en pacientes hospitalizados por traumatismo cerebral y también evaluaron el valor predictivo de ciertas características relacionadas con el traumatismo.

El estudio incluyó 104 pacientes de 18 a 65 años y comprendió el período entre 2003 y 2005. La mediana de edad de la población fue de 41 años, mientras que la mediana correspondiente al índice de masa corporal fue de 25 kg/m². La gravedad del traumatismo cerebral se definió con el puntaje de Glasgow inicial como leve (entre 13 y 15), moderada (entre 9 y 12) o grave (más de 9). El 85% de los pacientes presentó hallazgos anormales en la tomografía computarizada cerebral, relacionados con el traumatismo. En 27 casos se advirtió presión intracerebral, considerada anormal con valores de 15 mm Hg o más durante más de 24 horas. Se evaluó la función de la glándula hipófisis anterior y se midieron los niveles de TSH, tiroxina libre, LH, FSH, testosterona total en hombres, estradiol en mujeres, prolactina, cortisol total, hormona de crecimiento (HC), factor de crecimiento 1 similar a la insulina y proteína 3 ligadora de este último. A su vez, se efectuó la prueba de tolerancia a la insulina, en la que se midieron los niveles de HC y cortisol después de la inducción de hipoglucemia mediante inyección de insulina intravenosa.

Se constató insuficiencia adenohipofisaria en el 15% de los pacientes. Entre los 16 sujetos afectados, 10 mostraron compromiso de 1 solo eje, en 4 casos se observó compromiso



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de 2 ejes y, en los 2 restantes, afección de más de 2 ejes. El eje comprometido con más frecuencia fue el correspondiente a la HC (15%). Por su parte, la prevalencia de hipoadrenalismo fue de 5%, mientras que las tasas correspondientes a hipogonadismo, hipotiroidismo y diabetes insípida fueron de 2% en cada caso. El riesgo de insuficiencia hipofisaria fue mayor en los pacientes con traumatismo cerebral grave respecto del observado en los casos con traumatismo leve (*odds ratio* [OR]: 8.0). Otros factores asociados con mayor riesgo comprendieron la presión intracerebral elevada (OR: 6.4) y la asistencia ventilatoria con intubación endotraqueal durante más de 1 día (OR: 9.5).

Los resultados de la presente investigación señalan que el 15% de los pacientes con traumatismo cerebral presenta insuficiencia adenohipofisaria, entre los cuales el 6% tiene deficiencias en más de un eje hormonal. El riesgo de insuficiencia hipofisaria se asocia con factores relacionados de manera directa o indirecta con el traumatismo; estos factores incluyen la mayor gravedad del traumatismo, la elevación de la presión intracraneal y la mayor cantidad de días con intubación endotraqueal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95371

13 - Evalúan Factores Asociados con la Respuesta Residual a la Prueba de Tolerancia a la Insulina en Adultos con Deficiencia Grave de Hormona de Crecimiento

Brabant G, Rasmussen A, Toogood A y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
92(7):2604-2609, Jul 2007

Aun en los adultos con deficiencia grave de hormona de crecimiento (HC), la secreción de esta hormona parece estar regulada por ciertos factores que desempeñan un papel esencial en condiciones normales.

La deficiencia de HC en adultos se asocia con aumento de la masa grasa corporal, resistencia a la insulina, trastornos en el perfil lipídico y disfunción endotelial, que aumenta el riesgo cardiovascular. La secreción de HC es pulsátil, por lo que el diagnóstico de deficiencia en general se basa en pruebas de estimulación; entre éstas, la prueba de tolerancia a la insulina es el criterio de referencia. Al respecto, la observación de niveles máximos de HC menores de 3 µg/l en la prueba de tolerancia indica la presencia de deficiencia grave de HC.

Diversos factores pueden afectar los resultados de las pruebas de estimulación, como la localización y extensión de la enfermedad hipotálamo-hipofisaria, la edad, el sexo, el peso corporal y las modalidades terapéuticas. En la actualidad no se conoce con exactitud la importancia relativa de estos factores en la deficiencia grave de HC. En el presente estudio se evaluó el efecto de una serie de covariables en la secreción de HC durante la prueba de tolerancia a la insulina.

El estudio incluyó 1 098 pacientes con niveles máximos de HC inferiores a 3 µg/l en la prueba de tolerancia a la insulina, que formaban parte de un ensayo farmacoepidemiológico iniciado en 1984 con el objeto de evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia del tratamiento de reemplazo con HC en adultos. En todos los casos se contó con información referida a los niveles iniciales del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Se evaluó el efecto sobre la secreción de HC en la prueba de tolerancia a la insulina de un conjunto de variables clínicas, que incluyeron la enfermedad hipotálamo-hipofisaria de base, la edad, el sexo, el peso corporal y las modalidades terapéuticas.

El nivel máximo de secreción de HC se asoció significativamente con el sexo; las mujeres mostraron mayores niveles en relación con los hombres. A su vez, los valores máximos de HC disminuyeron de manera sustancial con el aumento de la edad y del índice de masa corporal. La circunferencia de la cintura y la relación cintura/cadera se correlacionaron en forma negativa con el pico de secreción de HC, al igual que la cantidad creciente de deficiencias hipofisarias adicionales.

Los resultados del análisis multivariado mostraron que la cantidad de deficiencias hipofisarias adicionales fue el principal factor predictor de la respuesta en la secreción de HC con niveles menores de 3 µg/l. Así, los pacientes que sólo presentaban deficiencia de HC mostraron un pico promedio de 1.1 µg/l, mientras que aquellos con 3 o 4 deficiencias hipofisarias adicionales tuvieron un nivel medio de 0.4 µg/l. El sexo también representó un factor asociado con la respuesta; los valores máximos de HC en mujeres y hombres fueron mayores en mujeres (0.7 ± 0.7 µg/l) que en varones (0.6 ± 0.7 µg/l; *p* = 0.001). Otro factor de importancia fue la irradiación hipotálamo-hipofisaria; los pacientes que habían recibido radioterapia mostraron menores picos de HC en comparación con los no tratados. Por su parte, los sujetos de mayor edad al momento de su inclusión en el estudio mostraron niveles inferiores en relación con los pacientes de menor edad. Por último, los niveles máximos de HC en la prueba de tolerancia a la insulina se relacionaron significativamente con los desvíos estándar del IGF-1 y los valores de triglicéridos y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

En los pacientes con deficiencia grave de HC, los valores máximos de esta hormona, en la prueba de tolerancia a la insulina, son regulados por la magnitud de la deficiencia hipofisaria, el sexo y la edad. Los niveles de HC también se correlacionan con los valores séricos de IGF-1 y lípidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95373


14 - Analizan la Seguridad del Tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en el Síndrome de Turner

Bolar K, Hoffman A, Maneatis T, Lippe B

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
93(2):344-351, Feb 2008

Los efectos adversos asociados con la terapia con hormona de crecimiento humana recombinante (HCHR) en niñas y adolescentes con síndrome de Turner (ST) incluyen hipertensión endocraneana, escoliosis, pancreatitis y deslizamiento de la epífisis capital femoral. Además, esta población presenta mayor riesgo de ciertos eventos relacionados con el ST, como trastornos autoinmunes y disección y ruptura aórtica. La estatura baja es la característica física más frecuente en estas pacientes y, si bien esta alteración no se asocia con deficiencia de la hormona de crecimiento, la terapia con HCHR produce un incremento del crecimiento lineal y la estatura final.

En 1985 se inició un estudio con el objeto de analizar la seguridad del tratamiento con HCHR en pacientes pediátricos con trastornos del crecimiento. En el presente trabajo, los autores describen los resultados correspondientes a las pacientes con ST. En todos los casos incluidos en el análisis se registró la aparición de ciertos trastornos; por ello, los investigadores contaron con una lista de eventos predefinidos asociados con el tratamiento con HCHR o con el ST. Se definieron como efectos adversos graves los casos fatales o potencialmente fatales y aquellos eventos que requirieron hospitalización o intervención quirúrgica o que produjeran anomalías congénitas o defectos de nacimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En junio de 2006, la investigación incluía 5 220 pacientes con ST, que comprendían el 11.0% de la población total de un estudio denominado *The National Cooperative Growth Study* (NCGS). En ese momento se registraron 442 efectos adversos en pacientes con ST, de los cuales 117 eran de gravedad. Se produjeron 7 muertes (4% de la mortalidad correspondiente a la población total) y las causas incluyeron disección o ruptura aórtica (n = 5), angiosarcoma (n = 1) y aspiración en una paciente con parálisis cerebral. Entre los eventos asociados o exacerbados por la terapia con HCHR, las tasas respectivas de incidencia de hipertensión endocraneana, deslizamiento de la epífisis capital femoral, escoliosis y diabetes mellitus en las pacientes con ST fueron de 0.23%, 0.24%, 0.69% y 0.19%. Las tasas correspondientes a los pacientes sin ST fueron de 0.11%, 0.15%, 0.39% y 0.10%, respectivamente. Durante el mismo período se registraron 3 casos de pancreatitis entre las pacientes con ST y sólo 6 casos de la misma enfermedad en el resto de la población.

Con respecto a los eventos relacionados con el ST, se registraron 17 casos de eventos cardíacos graves entre las pacientes que presentaban este síndrome, que incluyeron 5 casos de disección o ruptura aórtica. Además, se constataron trastornos comúnmente asociados con ST, como hipertensión (n = 4), linfedema (n = 4), enfermedad de Graves (n = 4), tiroiditis de Hashimoto (n = 1), pérdida de la audición (n = 2), colesteatoma (n = 3) e infecciones óticas (n = 5). Las alteraciones mencionadas no se informaron en todos los casos, dado que su aparición es frecuente en las pacientes con ST y pueden no asociarse con el tratamiento con HCHR. Se diagnosticaron 10 casos de patologías malignas entre las pacientes con ST; 3 de ellas presentaban antecedentes clínicos de aumento del riesgo de cáncer con respecto al resto de la población (gonadoblastoma con cariotipo 45X/46XY, condrosarcoma y carcinoma mucoepidermoide), mientras que una paciente con diagnóstico previo de hiperplasia nodular focal hepática presentó hepatocarcinoma. La incidencia de cáncer en pacientes sin factores de riesgo fue de 0.11% en la población con ST y de 0.06% en el resto de la muestra.

Las pacientes con ST tratadas con HCHR mostraron mayor riesgo de presentar ciertos eventos relacionados con el tratamiento hormonal y otras alteraciones más probablemente asociadas con la enfermedad de base.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95737

15 - La Medición del Sulfato de Deshidroepiandrosterona Sería Util en la Evaluación del Eje Hipotálamico-Hipofisario-Suprarrenal

Fischli S, Jenni S, Stettler C y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93(2):539-542, Feb 2008

La insuficiencia del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (HHS) se asocia con reducción de los valores del puntaje Z, correspondiente al sulfato de deshidroepiandrosterona (S-DHEA). La evaluación de la integridad del eje HHS es un desafío clínico; la medición de los valores séricos de cortisol y ACTH tiene valor limitado, mientras que la realización del estudio de tolerancia a la insulina requiere personal especializado y supervisión estricta.

El S-DHEA es un precursor androgénico cuya secreción en la corteza suprarrenal es parcialmente controlada por la ACTH. Los niveles de S-DHEA en pacientes con tumores hipofisarios de gran tamaño muestran valor pronóstico relacionado con la insuficiencia del eje HHS. Sin embargo, poco se sabe acerca del valor pronóstico de este precursor en la evaluación de la función del eje HHS, independientemente de la presencia de lesiones hipofisarias. Los autores evaluaron el valor de S-DHEA,

ajustado por sexo y edad, en el estudio de la integridad del eje HHS en una población con sospecha de insuficiencia de este eje.

El estudio incluyó 70 pacientes con sospecha de insuficiencia del eje HHS y sin contraindicaciones para la realización de la prueba de tolerancia a la insulina. La prueba se llevó a cabo en todos los casos a partir de la inyección de 0.1-0.2 U/kg de insulina por vía intravenosa; se tomaron muestras séricas para la medición de glucosa cada 15 minutos durante 2 horas, mientras que la evaluación de los niveles de cortisol se realizó a los -15, 0, 30, 45, 90 y 120 minutos. La función normal del eje HHS comprendió niveles de cortisol de 550 nmol/l o mayores. También se midieron los niveles basales de S-DHEA. En cada caso se analizó el puntaje Z de esta última variable, que definió las desviaciones estándar que separaban el valor en cuestión de la media de la población de igual edad y sexo.

Se constató insuficiencia del eje HHS en 40 pacientes, mientras que en los 30 restantes se verificó su función normal. En general, los primeros mostraron valores de puntaje Z significativamente inferiores a los observados en los pacientes con función normal del eje HHS (promedios de -1.66 y -0.62, respectivamente). En los pacientes de 30 años o menores, el puntaje Z de -2.0 se asoció con tasas de sensibilidad y especificidad de 100% y un área bajo la curva de eficacia diagnóstica de 1 con respecto al resultado de la prueba de tolerancia a la insulina. Por su parte, en los pacientes de mayor edad, el valor pronóstico del puntaje Z fue menor; al respecto, el área bajo la curva de eficacia diagnóstica fue de 0.57 en los pacientes de 31 a 50 años y de 0.77 en los mayores de 50 años.

En los pacientes con macroadenoma hipofisario, el área bajo la curva de eficacia diagnóstica del puntaje Z fue de 0.82 y, en este grupo, un puntaje Z de -2 se asoció con especificidad de 100%, mientras que un valor superior a 0.5 se relacionó con sensibilidad del 100%. A su vez, en los pacientes sin adenomas hipofisarios, el área bajo la curva de eficacia diagnóstica fue de 0.71; en este grupo, se verificó una especificidad del 100% con un puntaje Z de -2.5 y una sensibilidad del 100% con un puntaje superior a 2.2.

Los resultados de esta investigación muestran que los pacientes con insuficiencia del eje HHS presentan menores valores de puntaje Z correspondientes a los niveles de S-DHEA con relación a los individuos con función normal de este eje, independientemente de la presencia de tumores hipofisarios. Al respecto, la evaluación del puntaje Z podría representar una herramienta de utilidad en el análisis de la integridad del eje HHS, aunque aún deberán realizarse estudios más profundos que confirmen los hallazgos descritos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/95738

16 - Síndrome de Secreción Ectópica de ACTH

Salgado L, Villares Frago M, Bilharinho de Mendonça B y colaboradores

European Journal of Endocrinology 155(5):725-733, Nov 2006

El síndrome de secreción ectópica (SSE) de corticotropina (ACTH) es la causa del 5% a 10% de los casos de hiper cortisolismo clínico. A diferencia de la enfermedad de Cushing, es sólo levemente más frecuente en las mujeres y su edad de presentación más habitual es entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Además, debido a la etiopatogenia de la secreción hormonal, relacionada con la presencia de alguna neoplasia, diagnosticada u oculta, suele observarse rápida evolución clínica y asociación con síntomas generales, como anorexia, pérdida de peso y anemia. También se han comunicado manifestaciones de hipopotasemia hasta en el 80% de los pacientes, que suelen ser más graves que en la enfermedad de Cushing. Para los profesionales representa un desafío distinguir

entre la presencia de un microadenoma hipofisario u otro tumor oculto, productores de ACTH, en los pacientes con hiper cortisolismo debido a secreción ectópica de esta hormona.

El objetivo de los autores de este estudio fue evaluar el valor de las pruebas dinámicas de secreción hormonal, de las muestras obtenidas en el seno petroso inferior (SPI) luego de administrar desmopresina, y de los estudios por imágenes, para el diagnóstico diferencial del SSE de ACTH.

Los investigadores, pertenecientes al departamento de endocrinología y metabolismo de un centro hospitalario universitario de la ciudad de San Pablo, Brasil, seleccionaron 25 casos de SSE de ACTH, entre un total de 363 historias clínicas, correspondientes a pacientes con síndrome de Cushing asociado con valores plasmáticos aumentados de ACTH, asistidos en ese centro entre 1975 y 2005.

En todas las ocasiones, el diagnóstico de hiper cortisolismo se basó en la determinación de los niveles urinarios de 17-hidroxicorticoesteroides y cortisol, los valores plasmáticos nocturnos de cortisol, así como en saliva, y el resultado de la prueba de inhibición de la producción de esta última hormona, con bajas dosis de dexametasona. La dependencia del síndrome de Cushing de concentraciones anormales de ACTH se evaluó mediante las pruebas de inhibición con altas dosis de dexametasona (8 mg), con desmopresina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), péptido 6 liberador de somatostatina (GHRP-6) y según las muestras obtenidas en el SPI, luego de la estimulación con desmopresina (indicada cuando los estudios por neuroimágenes no sugerían la presencia de un adenoma hipofisario). Durante este último examen, se obtuvieron muestras de sangre, en forma simultánea, del SPI y la circulación venosa periférica, antes y a los 3, 5 y 10 minutos posteriores a la inyección de 10 µg de desmopresina.

Los estudios por imágenes incluyeron tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN). En algunos casos de tumores inicialmente ocultos se realizó centellografía con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotida o ¹³¹I-metayodobencilguanidina. Además, se determinó la presencia de varios marcadores neoplásicos, como calcitonina, gastrina, antígeno carcinoembrionario (ACE), fetoproteína alfa, gonadotropina coriónica humana beta y ácido 5-hidroxiindolacético.

Los participantes, 13 varones y 12 mujeres, tenían entre 18 y 72 años y habían presentado síntomas durante 3 y 132 meses, que incluyeron: debilidad muscular proximal debida a miopatía, presente en todos los casos, hipotensión arterial, diabetes mellitus, hiperpigmentación y alteraciones psiquiátricas, en diverso porcentaje de pacientes. Los valores plasmáticos de potasio fueron < 3 mEq/l en 14 individuos.

En relación con las determinaciones hormonales, en todos los pacientes se constató ausencia del ritmo circadiano normal de secreción del cortisol, cuyos niveles se hallaron aumentados en orina; la concentración plasmática de base de ACTH mostró incremento en 18 individuos y valores normales en otros seis.

La administración de altas dosis de dexametasona resultó en la inhibición de la secreción de cortisol en 5 de los 20 sujetos en los que se realizó la prueba. La evaluación con CRH se indicó sólo a 2 individuos, sin verificarse incremento de las cifras de cortisol y ACTH.

Por su parte, la prueba de estimulación con desmopresina, realizada en 13 pacientes, demostró la modificación de la concentración plasmática de ACTH o de cortisol en 6 y en 5 casos, respectivamente.

Uno de los pacientes sin respuesta durante las pruebas con desmopresina y CRH presentó elevación notable de los niveles de ACTH y cortisol cuando se le administró GHRP-6; mediante análisis moleculares en tejido de un tumor carcinoide pulmonar, diagnosticado posteriormente, se confirmó la presencia de receptores para el péptido mencionado, que permitió

correlacionar su expresión con la respuesta hormonal observada.

Se obtuvieron muestras de sangre del SPI de 7 participantes, que indicaron producción extraselar de ACTH (cociente entre los valores centrales y periféricos entre 1.11 y 1.95).

Respecto de los marcadores tumorales examinados, hubo incremento de la calcitonina en 3 casos, del ACE en 6 pacientes, de la gastrina en 7 pacientes y de la fetoproteína alfa o la gonadotropina coriónica humana beta en un participante.

Se hallaron valores elevados de androstenediona en 14 sujetos, de sulfato de deshidroepiandrosterona en 5 individuos y de testosterona en 10 participantes, 5 de ellos mujeres.

Los estudios por imágenes resultaron positivos en 15/21 casos examinados mediante TAC y en 8/17 pacientes en los que se realizó RMN. Se diagnosticaron 14 tumores intratorácicos, 5 feocromocitomas, 3 tumores pancreáticos y 1 tumor glómico. En 2 de los 5 pacientes con una neoplasia oculta se detectó la presencia de un tumor carcinoide pulmonar y en otro se diagnosticó un tumor glómico al realizar centellografía con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotida. La valoración retrospectiva de los estudios por imágenes iniciales de estos participantes indicó la presencia de algunos signos que sugerían lesión, mientras que el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó el diagnóstico.

La cirugía constituyó la alternativa terapéutica de elección, una vez localizada la neoplasia responsable del SSE de ACTH. No obstante, fue necesaria la indicación de tratamiento farmacológico con ketoconazol u otros inhibidores de la síntesis de cortisol, para controlar las manifestaciones clínicas durante la evaluación diagnóstica. Dado que algunas neoplasias productoras de ACTH expresan receptores de somatostatina, el uso de octreotida representó una alternativa, y la prueba de administración subcutánea permitió anticipar la respuesta a este agente.

Se realizó suprarrenalectomía bilateral a todos los sujetos con doble feocromocitoma o neoplasia oculta, en uno de cuyos casos se diagnosticó un tumor carcinoide pulmonar 11 años después de esta cirugía.

Debido a la pérdida de algunos participantes durante el seguimiento, los autores no pudieron calcular curvas de supervivencia. En conjunto, los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma o tumor carcinoide pulmonar mostraron mejor pronóstico que aquellos con carcinoide tímico.

Once de los pacientes incluidos en este estudio presentaron metástasis, 6 de ellos fallecieron, mientras que sólo uno de los que no mostraron progresión de la enfermedad falleció a causa de una complicación de la neurocirugía de un adenoma hipofisario.

En la presente cohorte, la presentación clínica del SSE de ACTH mostró las características descritas previamente en la literatura, incluida la hipopotasemia frecuente. La intensidad de esta manifestación fue mayor que en la enfermedad de Cushing, en relación con el efecto mineralocorticoide del cortisol, cuyos niveles suelen ser más elevados en los pacientes con producción hormonal ectópica.

Según diversas publicaciones, los tumores más habitualmente asociados con secreción ectópica de ACTH, principalmente constituidos por células neuroendocrinas, son el carcinoma de pulmón de células pequeñas (45%), el tumor carcinoide tímico (15%), el bronquial, los tumores de las células de los islotes pancreáticos, los feocromocitomas, entre otros.

En la presente serie de casos, los valores plasmáticos de ACTH se encontraron dentro del límite de normalidad en el 25% de los pacientes, 4 de ellos con diagnóstico de feocromocitoma, un hallazgo inusual si se considera que los valores de esa hormona, referidos por otros autores, han sido más elevados en los individuos con SSE y ese tumor.

En general, la administración de altas dosis de dexametasona no inhibe la secreción de cortisol en presencia de producción ectópica, excepto en algunos casos de tumores carcinoides pequeños. En la cohorte descrita en este trabajo, el 25% de los participantes (5/20) mostró respuesta positiva, es decir, inhibición del 50% o más de la secreción hormonal durante esa prueba; el importante número de resultados falsos positivos



Información adicional en www.siiisalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

podría deberse al tamaño pequeño de la muestra y a la inclusión de 4 tumores carcinoides, susceptibles al efecto supresor de la dexametasona.

Dado que sólo fue posible realizar la prueba dinámica de secreción hormonal con CRH a 2 de los sujetos, los investigadores utilizaron su alternativa con desmopresina, para el diagnóstico diferencial del hiperkortisolismo, a pesar de que la precisión de sus resultados es inferior. El 45% de los participantes (6/13), así como el 38% de ellos (5/13), mostraron modificación de los valores plasmáticos de ACTH y de cortisol, respectivamente, luego de la administración de desmopresina. El GHRP-6 se indicó sólo en 3 pacientes, de modo que en este trabajo no fue posible comparar la eficacia de los 3 exámenes de secreción hormonal.

Por otra parte, las muestras obtenidas en el SPI, consideradas el parámetro de referencia para distinguir la etiología ectópica de la producción de ACTH, no mostraron ningún resultado falso positivo en esta cohorte y, además, permitieron el diagnóstico y la remoción quirúrgica de 5 neoplasias inicialmente ocultas. Los 3 pacientes restantes con hallazgos positivos, en los que no fue posible hallar el tumor responsable, fueron sometidos a suprarrenalectomía bilateral, y en 1 de ellos se detectó un tumor carcinóide bronquial 11 años más tarde. Los autores destacan la importancia de la experiencia en la obtención de las muestras del SPI para evitar complicaciones durante el procedimiento, y mencionan que para aumentar la sensibilidad de la prueba administran desmopresina o GHRP-6 a los pacientes.

En relación con los estudios por imágenes, su capacidad para localizar las lesiones tumorales se relaciona con el tamaño de éstas. Los tumores carcinoides bronquiales ofrecen gran dificultad diagnóstica, dado que suelen ser menores de 1 cm y ubicarse en la región hilar. De acuerdo con los hallazgos de este trabajo, la RMN no aumentó la detección de tumores no visualizados mediante TAC; ambas técnicas de imágenes no lograron identificar ninguna lesión en el 20% de los casos, cifra inferior a la informada por otros autores. En estas circunstancias se indicaron estudios funcionales, entre los cuales la centellografía con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotida permitió el diagnóstico en 4 de 5 casos con neoplasia oculta y resultado negativo previo en la TAC y la RMN. Aunque otras publicaciones han afirmado que la sensibilidad de este método no es superior a la de las técnicas de imágenes convencionales, un metanálisis halló que puede resultar de utilidad para identificar ciertas neoplasias ocultas.

La determinación de marcadores tumorales es necesaria en todos los casos de hiperkortisolismo asociado con niveles elevados de ACTH, y su presencia sugiere un SSE. En conjunto, los indicadores medidos se encontraron aumentados en el 72% de los pacientes de esta cohorte; a diferencia de otras series de casos, la gastrina fue el marcador más frecuentemente elevado (28% de los casos), seguido del ACE y la calcitonina.

Respecto de la supervivencia, los individuos con tumor carcinóide tímico o pancreático mostraron el pronóstico más desfavorable, en comparación con aquellos que presentaron feocromocitoma, carcinóide bronquial o lesiones sin metástasis. Además, los sujetos con neoplasia oculta mostraron mejor pronóstico, a pesar de la gravedad de las manifestaciones clínicas.

En resumen, el diagnóstico etiológico del SSE de ACTH representa un desafío para el especialista en endocrinología. La expresión clínica es similar a la enfermedad de Cushing, aunque en general presenta mayor gravedad. Las pruebas dinámicas de secreción hormonal suelen confirmar el diagnóstico de producción ectópica de ACTH y, especialmente las muestras obtenidas en el SPI, ayudan a diferenciar la etiología hipofisaria, mientras que los estudios por imágenes, incluidos los funcionales, permiten localizar las lesiones. No obstante, en un porcentaje de casos no es posible individualizar neoplasia alguna.

17 - Utilidad de una Base de Datos para el Manejo Clínico del Adenoma Hipofisario no Funcionante

Ferrante E, Ferraroni M, Lania A y colaboradores

European Journal of Endocrinology 155(6):823-829, Dic 2006

Entre los tumores hipofisarios, los adenomas no funcionantes (AHNF) son los más frecuentes pero, dado que no secretan hormonas, suelen detectarse cuando, debido al tamaño que han adquirido (macroadenomas), producen síntomas neurológicos por compresión de las estructuras próximas. La cirugía mediante abordaje transesfenoidal constituye el tratamiento de primera elección, aunque la extensión supraselar o paraselar de los tumores suele impedir su resección completa. La radioterapia posquirúrgica es eficaz para evitar el crecimiento ulterior de la masa tumoral remanente, pero su indicación es tema de debate, dado que se carece de marcadores biológicos de la agresividad de la neoplasia y los efectos secundarios del tratamiento son considerables. Por otra parte, se demostró que los agonistas de los receptores de dopamina o somatostatina no desempeñan un papel significativo en el caso de estos adenomas.

Los resultados a largo plazo de los pacientes con un AHNF no se conocen con exactitud debido, en parte, al prolongado curso natural de los tumores y, también, a su baja incidencia. Los autores de este trabajo crearon una base de datos computarizada, con el objetivo de recopilar información, de modo retrospectivo, sobre la presentación clínica, bioquímica, radiológica y oftalmológica, así como acerca de la evolución de las personas con diagnóstico de AHNF asistidos en 7 centros especializados en enfermedades endocrinas, localizados en Italia. En este artículo, se describe el análisis de los datos obtenidos por estos investigadores.

Mediante el empleo de un programa informático se creó una base de datos electrónica que permitió a los autores recopilar y analizar la información de interés, hechos que tuvieron lugar entre los meses de enero y diciembre de 2004, en 7 centros de atención de alta complejidad y enseñanza universitaria de la región noroeste de Italia.

En forma retrospectiva se evaluó la historia clínica de 295 pacientes con diagnóstico de AHNF, es decir, presencia de una masa tumoral en la región de la silla turca, no productora de hormonas, y con confirmación histológica en el tejido reseccionado quirúrgicamente. Los datos valorados incluyeron la presentación clínica, los resultados de los análisis de laboratorio y de las neuroimágenes, los hallazgos del examen oftalmológico y los resultados de cada caso. Todos los individuos habían sido examinados mediante tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de cerebro. Además, se dispuso de datos detallados acerca de la recurrencia del tumor en 226 pacientes.

Los investigadores definieron con anterioridad los criterios para clasificar los adenomas en cuatro grados (I, II, III y IV), según se tratara de microadenomas, macroadenomas no invasivos, macroadenomas con invasión de una estructura vecina o aquellos con extensión a dos o más regiones próximas. También se especificaron los parámetros para diagnosticar hipotiroidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo, la deficiencia de somatostatina y la hiperprolactinemia centrales. La curación radiológica se estableció ante la ausencia de masa tumoral remanente en el primer estudio por imágenes posterior a la neurocirugía, mientras que la recurrencia consistió en la visualización de una nueva lesión en los controles siguientes, en los pacientes que habían obtenido la curación.

La población del estudio consistió en 161 varones y 134 mujeres, con edad promedio de 50.4 ± 14.1 años (intervalo de 14 a 78) y seguimiento promedio durante 5.7 ± 4.3 años. El diagnóstico del AHNF se realizó entre la quinta y la séptima década de la vida.

Respecto de los síntomas presentes en el momento del diagnóstico del adenoma, el 67.8% de los pacientes informó alteraciones visuales, mientras que el 41.4% de ellos refirió cefalea. Las manifestaciones de hipogonadismo, como pérdida de la libido, impotencia u oligomenorrea, se encontraron presentes en el 42.5% de las mujeres y en el 37.9% de los varones, y se detectó deficiencia de una o más hormonas hipofisarias (especialmente hipogonadismo) en el 62% de los individuos en conjunto. El 27.6% de los pacientes presentó hiperprolactinemia simultánea.

De acuerdo con las neuroimágenes, se confirmó la presencia de un macroadenoma en el 96.5% de los casos, con compresión del quiasma óptico y extensión al seno cavernoso en el 45.4% y el 33.2% de los pacientes, respectivamente; también se observó invasión del seno esfenoidal y desplazamiento del tallo hipofisario en el 14.2% y el 12.2% de los sujetos. Los tumores se clasificaron en porcentaje similar entre los grados II, III y IV, predefinidos por los investigadores.

Se dispuso de los datos referentes al examen oftalmológico de 240 individuos, que indicaron predominio de las alteraciones del campo visual como síntoma que acompañaba el tumor (presentes en aproximadamente el 60% de los casos), seguidos de disminución de la agudeza visual (30% de los pacientes).

En todos los centros, el tratamiento de elección consistió en la neurocirugía (90.8% de los individuos), principalmente mediante abordaje transesfenoidal; no obstante, la mayoría de los pacientes que recibieron inicialmente tratamiento clínico (por ejemplo, análogos de somatostatina) fueron intervenidos quirúrgicamente, de modo que se realizó cirugía en el 98% de los casos. Según los estudios por imágenes posquirúrgicos, se logró la curación en el 35.5% de los pacientes y aproximadamente un tercio de los restantes fue sometido a una o más intervenciones quirúrgicas ulteriores. La radioterapia adyuvante se indicó en el 41% de los sujetos.

En relación con la evolución ulterior, se observó recurrencia del tumor en el 19.2% de los que habían obtenido la curación radiológica, luego de un promedio de 7.5 años; en el 58.4% de los individuos en los que la resección había sido incompleta y no habían recibido radioterapia posquirúrgica se verificó crecimiento de la lesión, en un período promedio de 5.3 años, mientras que esa instancia correspondió al 18.4% de los pacientes con resección parcial del adenoma tratados con radioterapia adyuvante, en un lapso medio de 8.1 años de seguimiento. Se verificó una diferencia significativa en la probabilidad de recurrencia o aumento de tamaño del AHNF entre los tres grupos mencionados: $p < 0.0001$.

Según los autores, el presente es el primer estudio publicado acerca de las características clínicas, bioquímicas, radiológicas, oftalmológicas y evolutivas del AHNF, a partir de una base de datos europea, creada con el fin específico de obtener información que permita mejorar los resultados del tratamiento de esta neoplasia. Asimismo, afirman que, a pesar de los avances en las técnicas de neuroimágenes y en las determinaciones bioquímicas, aún existe retraso considerable en el diagnóstico del AHNF, dado que la mayoría de los pacientes presentaron macroadenomas, con extensión a estructuras centrales vecinas en aproximadamente un tercio de los casos, y detectados a partir de la quinta década de la vida. Los síntomas de presentación más habituales fueron los debidos al efecto de la masa de la lesión (trastornos visuales, cefalea, hipogonadismo), que los médicos –en especial los clínicos– deberían jerarquizar para lograr el diagnóstico más temprano de estos adenomas no secretores.

Como se esperaba, la neurocirugía fue el tratamiento de primera elección. Debido al tamaño de los tumores, se obtuvo curación radiológica en sólo el 35.5% de los casos, cifra concordante con otras publicaciones. Los autores destacan la frecuente indicación de nuevas intervenciones quirúrgicas o de radioterapia en los pacientes en los que la resección tumoral fue parcial, a pesar del debate acerca del papel de esta última modalidad terapéutica en el manejo de los AHNF. Aunque la eficacia de la radioterapia para disminuir la incidencia de

recurrencia o el aumento de tamaño de la masa tumoral remanente ha sido demostrada, su aplicación se acompaña de considerables efectos adversos, que incluyen alteraciones neurocognitivas, deficiencia de la función hipofisaria y mayor riesgo de neoplasias cerebrales secundarias. La disponibilidad de nuevas técnicas, como la radiocirugía con bisturí gamma, puede representar una alternativa eficaz y más segura para estos pacientes.

En el presente estudio, y en concordancia con otros autores, la frecuencia de recurrencia o crecimiento ulterior del adenoma fue similar en los pacientes que lograron la curación radiológica y en aquellos con resección incompleta del tumor tratados con radioterapia adyuvante (19.2% y 18.4%), mientras que correspondió al 58.4% de los que no habían recibido radioterapia posterior a la resección parcial de la lesión.

Una observación interesante de este trabajo señaló la modalidad de presentación de la recurrencia del AHNF, que tuvo lugar en cualquier momento durante todo el período de seguimiento para los pacientes que no obtuvieron la curación, pero mostró un pico de incidencia entre los 5 y los 10 años posteriores a la cirugía entre los que sí lograron este objetivo. Por lo tanto, los autores destacan la necesidad de realizar controles periódicos con neuroimágenes cada 12 meses, durante al menos 10 años, para todos los pacientes.

Por último, los investigadores señalan que, a pesar de que los casos examinados fueron asistidos en centros especializados y con recursos de alta complejidad, el objetivo de la curación mediante cirugía, que permitiría prescindir de la radioterapia ulterior adyuvante, con la consiguiente reducción de la morbilidad asociada, se logró en un porcentaje bajo.

La información aportada por la base de datos analizada en este trabajo, acerca de la presentación, el tratamiento y la evolución del AHNF, puede permitir mejorar las pautas de manejo y la relación entre los costos y los beneficios para los pacientes con esta clase de tumores.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/93436



Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos de Neuroendocrinología* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siic.salud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección *Trabajos Distinguidos*.

TD N°	Título	Dirección
A	Niveles Neuroendocrinos, Perfiles Circadianos...	• Dra. Kelly C. Allison, Assistant Professor, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Psychiatry, Center for Weight and Eating Disorders.
1	Efectos Sostenidos de la Terapia de Reemplazo...	• Dr. A. A. van der Klaauw, Leiden University Medical Center Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, 2300 RC, Leiden, Países Bajos
2	El Síndrome de Cushing Cíclico...	• Dr. R. P. F. Dullaart, University of Groningen University Medical Centre Groningen Department of Endocrinology, 6500 GS, Groningen, Países Bajos
3	La Acromegalia y el Sistema Cardiovascular...	• Dr. G. Lombardi, Federico II University of Naples Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, IT-80131, Nápoles, Italia
4	Complejo de Carney: Patología y Genética...	• Dr. C. A. Stratakis, National Institutes of Health Section of Endocrinology and Genetics, MD 20892, Bethesda, Maryland, EE.UU.
5	Ligandos Múltiples de Somatostatina...	• Dr. P. Jaquet, Interactions Cellulaires Neuroendocriniennes UMR 6544 Faculté de Médecine Nord, FR-13916, Marsella, Francia
6	Los Estudios por Imágenes de los Receptores...	• Dr. W. W. de Herder, Erasmus MC Department of Internal Medicine Section of Endocrinology, Rotterdam, Países Bajos
7	Registro Alemán de Acromegalia...	• Dr. H. J. Quabbe, Free University Berlin, D-12209, Berlín, Alemania
8	Desregulación del Eje Hipotálamo-Hipófiso-Suprarrenal...	• Dr. A. Convit, New York University School of Medicine Center for Brain Health, NY 10016, Orangeburg, Nueva York, EE.UU.
9	El Síndrome de Neoplasia Endocrina...	• Dr. R. Gianani, University of Colorado Health Science Center. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes Department of Pathology, CO 80045, Aurora, Colorado, EE.UU.
10	Radioterapia Estereotáxica con Emisión...	• Dr. J. Petit, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 02114, Boston, Massachusetts, EE.UU.
11	Utilidad de la Desmopresina...	• Dr. L. R. Salgado, University of Sao Paulo School of Medicine Division of Endocrinology and Metabolism, 05403-060, San Pablo, San Pablo, Brasil
12	La Prevalencia de Hipopituitarismo en Pacientes...	• Dr. M. Klose, Copenhagen University Hospital Department of Medical Endocrinology, DK 2100, Copenhagen, Dinamarca
13	Evalúan los Factores Asociados con la Respuesta...	• Dr. G Brabant, Christie Hospital Department of Endocrinology, M20 4BX, Manchester, Reino Unido
14	Analizan la Seguridad del Tratamiento...	• Dr. K. Bolar, University of Texas Medical Branch, 77555, Galveston, Texas, EE.UU.
15	La Medición del Sulfato de Dehidroepiandrosterona...	• Dr. S. Fischli, University of Bern, CH-3010, Bern, Suiza
16	Síndrome de Secreción Ectópica de ACTH	• Dr. L. R. Salgado, University of Sao Paulo Medical School Hospital das Clínicas Division of Endocrinology and Metabolism, 05403-060, San Pablo, San Pablo, Brasil
17	Utilidad de una Base de Datos...	• Dr. A. G. Lania, University of Milan Department of Medical Sciences Endocrinology Unit, 20122, Milán, Italia

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de la sección Artículos seleccionados se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	En una cohorte de pacientes adultos con deficiencia de GH, ¿qué efectos produjo el tratamiento a largo plazo (7 años) con GH recombinante humana (GHRh) sobre el perfil lipídico?	A) Descenso de los niveles de CT y LDLc y aumento de HDLc sólo los 2-5 primeros años de tratamiento. B) Descenso de los niveles de CT y LDLc y aumento de HDLc que se mantuvieron a lo largo de los 7 años de terapia. C) Ninguno. D) Descenso de los niveles de CT y LDLc y sin efecto sobre el HDLc a lo largo de 7 años de tratamiento.
2	¿Cuál es el criterio actualmente más aceptado para definir la presencia del síndrome de Cushing cíclico?	A) Sólo la demostración de fluctuaciones, picos y valles, en los niveles de cortisol urinario en el tiempo. B) La comprobación de secreción ectópica de corticotropina. C) La ausencia absoluta de ritmo circadiano en la secreción de cortisol. D) La presencia de hiperkortisolismo clínico, con niveles pasmáticos normales de cortisol.
3	¿Cuál es la alteración observada más frecuentemente en la miocardiopatía acromegálica?	A) Hipertrofia ventricular concéntrica. B) Hipertrofia ventricular excéntrica. C) Dilatación ventricular con hipertrofia ventricular excéntrica. D) Dilatación ventricular sin hipertrofia ventricular.
4	En el complejo de Carney, ¿cuáles son las lesiones no cutáneas más frecuentes?	A) Los osteocondromas. B) Los tumores de células de Leydig, en la etapa puberal. C) La hiperplasia suprarrenal. D) Los mixomas cardíacos.
5	¿Cuáles son los objetivos terapéuticos actualmente vigentes en relación con el tratamiento de la acromegalia?	A) Obtener valores de somatotropina < 2.5 mg/l y de IGF-1 dentro del intervalo de normalidad, según la edad. B) Alcanzar cifras de somatotropina < 2.5 mg/l como único criterio. C) Lograr la normalidad de los niveles de IGF-1 como criterio exclusivo. D) Conseguir niveles de somatotropina < 5 mg/l.
6	¿Cuál de los siguientes radiofármacos es el más utilizado actualmente en los estudios centellográficos para detectar tumores que expresan receptores de somatostatina (sst)?	A) ⁶⁸ Ga-DOTA-D-phe ¹ tyr ² -octreotida. B) ⁶⁸ Ga-DOTA-D-phe ¹ tyr ² -octreotida. C) ¹¹¹ In-pentetreotida. D) Ninguno de los anteriores.
7	¿Cuál es la causa más común de la acromegalia?	A) Macroadenomas hipofisarios. B) Otros tumores de la silla turca. C) Craneofaringiomas. D) Infarto de la hipófisis.
8	En pacientes diabéticos con alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, ¿cuál es el dominio más afectado en las pruebas de función cognitiva?	A) La atención. B) La función ejecutiva. C) La memoria de trabajo. D) La memoria declarativa.
9	Señale cuáles de las siguientes lesiones pueden observarse en los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples:	A) Hiperplasia. B) Adenoma. C) Carcinoma. D) Todas son correctas.
10	¿Cuál es la principal ventaja de la radiocirugía estereotáxica con emisión de protones?	A) Elimina la radiación de salida y permite el tratamiento en una sesión única. B) Tiene el potencial de reducir la incidencia de secuelas cerebrales asociadas con la radioterapia convencional. C) Reduce la dosis de radiación sobre el quiasma, el lóbulo temporal y las estructuras vasculares del seno cavernoso. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentos	Opción
1	Descenso de los niveles de CT y LDLc y aumento de HDLc que se mantuvieron a lo largo de los 7 años de terapia.	Los efectos beneficiosos observados sobre los niveles de CT, LDLc y HDLc se mantuvieron aún después de 7 años de tratamiento con GHRh.	B
2	Sólo la demostración de fluctuaciones, picos y valles, en los niveles de cortisol urinario en el tiempo.	Según la definición más ampliamente aceptada, se requiere la comprobación de 3 picos y 2 valles en la secreción de cortisol para diagnosticar el síndrome de Cushing cíclico.	A
3	Hipertrofia ventricular concéntrica.	En general, la miocardiopatía acromegálica se caracteriza por hipertrofia ventricular concéntrica.	A
4	Los mixomas cardíacos.	El complejo de Carney reúne las características clínicas de un síndrome cardiocutáneo con las d una neoplasia endocrina múltiple y presenta mixomas cardíacos como las lesiones no cutáneas más frecuentes.	D
5	Obtener valores de somatotropina < 2.5 mg/l y de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) dentro del intervalo de normalidad, según la edad.	De acuerdo con estudios recientes, para obtener el control sintomático adecuado de la acromegalia se requieren valores de somatotropina < 2.5 mg/l y de factor de crecimiento similar a la insulina dentro de los parámetros de referencia para la edad.	A
6	El ¹¹¹ In-pentetreotida.	En la actualidad, el ¹¹¹ In-pentetreotida es el radiofármaco de preferencia para manifestar los receptores sst, los demás compuestos mencionados representan alternativas disponibles.	C
7	Macroadenomas hipofisarios.	Los macroadenomas de la hipófisis (tumores de 10 mm o más) son la causa más común de la acromegalia.	A
8	La memoria declarativa.	Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan deficiencias de la memoria declarativa, asociadas con una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.	D
9	Todas son correctas.	Los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples son enfermedades genéticas caracterizadas por lesiones proliferativas (hiperplasia, adenoma y, en algunos casos, carcinoma) que se originan en varios tejidos endocrinos.	D
10	Todas son correctas.	La radiocirugía con emisión de protones, por las características de estos, deposita la dosis de radiación en el volumen tumoral, con ausencia de dosis de salida y minimización de los efectos sobre los tejidos circundantes, como quiasma, seno cavernoso y lóbulo temporal.	D