

## PRIMER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

### Coordinadores:

**General:** Oscar Levalle

**Neuroendocrinología:** Oscar Levalle

**Tiroides:** Alicia Gauna

**Metabolismo fosfocálcico:** Ariel Sánchez

---

En la práctica asistencial, es necesario establecer conductas diagnósticas, pronósticas o terapéuticas cuando no hay pautas claramente establecidas o donde condiciones específicas (geográficas, étnicas, etc.) han impedido que se alcancen normas universales o donde la experiencia de los expertos es relevante para la toma de decisión en distintos actos médicos. Es por ello que, la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, (FASEN) decidió encarar la elaboración de consensos sobre situaciones particulares de la patología endocrínológica.

En esta oportunidad FASEN convocó a colegas de todo el país, destacados por su conocimiento y trayectoria en los temas asignados, con la misión de elaborar recomendaciones sobre los puntos conflictivos previamente elaborados por los Coordinadores de las áreas Tiroidea, Neuroendocrinológica y del Metabolismo Fosfocálcico.

Durante los días 2 y 3 de junio del corriente año se realizó el Primer Consenso en Patologías Endocrinológicas en la ciudad de Valle Hermoso, Provincia de Córdoba. Los expertos de cada Mesa de trabajo debatieron hasta lograr un primer borrador, el cual fue puesto a consideración del conjunto de Expertos del área en una reunión plenaria. Con los aportes y sugerencias recogidos en el Plenario y luego de una intensa labor que demandó dos días de trabajo, cada Mesa elaboró un documento final con el aval de todos los participantes, el que se edita en este volumen de la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

La Comisión Directiva de FASEN y los Coordinadores desean agradecer profundamente la colaboración y empeño de los colegas, quienes han hecho posible este documento. Asimismo, desean hacer público el reconocimiento por el apoyo brindado a los Laboratorios Pfizer S.R.L., Gador S.A., Merck Química Argentina S.A. y Novartis S.A.

Creemos que este documento será de gran utilidad para la práctica asistencial y esperamos que, en el futuro, puedan llevarse a cabo reuniones que aborden otras áreas de la especialidad.

Darío Bruera  
Secretario

Paula Mereshian  
Presidente

Eduardo Pusiol  
Ex-Vicepresidente

## METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

**Coordinador:** *Ariel Sánchez*

**Panel de expertos:**

*Mónica Ercolano, Buenos Aires*

*Adriana Frigeri, Buenos Aires*

*José Luis Mansur, La Plata*

*José Luis Novelli, Rosario*

*Luisa Plantalech, Buenos Aires*

*Josefina Pozzo, Buenos Aires*

*Irene Rosillo, Rosario*

*Helena Salerni, Buenos Aires*

*Ariel Sánchez, Rosario*

*Marcelo Sarli, Buenos Aires*

*Claudia Sedlinsky, Buenos Aires*

*Rodolfo Spivacow, Buenos Aires.*

---

### Mesa 1: Hiperparatiroidismo

---

*Mónica Ercolano, José Luis Mansur, Irene Rosillo y Ariel Sánchez (en representación del Panel de Expertos)*

#### **Introducción**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia debida a la sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). Algunos pacientes con HPP pueden tener concentraciones normales de calcio sérico, aunque la mayoría son hipercalcémicos.

No hay datos epidemiológicos argentinos sobre HPP. La prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos y Europa oscila entre 1:1.000 y 1:4.000. Es rara en jóvenes. Es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones. La base anatómopatológica más común es el adenoma de una de las glándulas; otras causas son la hiperplasia multiglandular, el doble adenoma y el carcinoma <sup>(1)</sup>.

#### **Pesquisa de hipercalcemia: ¿siempre? ¿en pacientes seleccionados? ¿en qué casos concretos?**

Se considera que la calcemia debería formar parte del estudio de laboratorio de rutina, por ser

un recurso sensible y costo-efectivo para la detección de HPP en la población ambulatoria. La determinación de calcio es confiable con métodos espectrofotométricos adecuadamente validados. Es evidente que el HPP es detectado con mucha menor frecuencia en nuestro país que en otros donde la calcemia forma parte de la rutina bioquímica. Los casos actualmente diagnosticados en la Argentina presentan formas clínicas más severas, y menos formas asintomáticas: en un estudio colaborativo realizado por el Departamento Fosfo-cálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) en 1998, en casi un centenar de pacientes hubo sólo 20% sin sintomatología <sup>(2)</sup>. Sin embargo, en centros especializados donde se estudian pacientes con osteoporosis, los casos asintomáticos descubiertos en los últimos años representan aproximadamente la mitad del total, lo que coincide con lo reportado en series modernas europeas y norteamericanas <sup>(1, 3)</sup>.

La pesquisa debería ser de rigor en aquellas subpoblaciones consideradas de riesgo:

- Mujeres posmenopáusicas
- Pacientes con urolitiasis
- Pacientes con osteopenia/osteoporosis
- Familiares de pacientes jóvenes con HPP o con endocrinopatías relacionadas (sobre todo síndromes de neoplasia endocrina múltiple) <sup>(4)</sup>.

### **Diagnóstico diferencial de hipercalcemias**

Ante una calcemia total elevada, ésta debe ser confirmada repitiendo la determinación en dos o tres oportunidades. Si se dispone en el medio de la tecnología para medir calcio iónico en forma confiable, este dato puede resultar muy útil, ya que existen pacientes con calcemia total normal pero calcemia iónica elevada. Es importante que la muestra sea manejada de manera correcta: venipuntura sin estasis, obtención y conservación en anaerobiosis, mantención en frío (4°C), y procesamiento rápido <sup>(5,6)</sup>.

Conviene recordar el efecto que las alteraciones de las proteínas séricas puede tener sobre el valor de calcemia total. Hay muchas fórmulas para la corrección; acá se sugieren sólo dos:

**a) Calcio corregido por albúmina:** agregar 0,8 mg/dL a la calcemia medida por cada gramo de reducción de albúmina sérica por debajo de 4 g/dL.

**b) Calcio corregido por proteínas totales:** calcemia medida, dividida por un factor que se obtiene sumando 0,55 al cociente proteinemia total/16.

Debe advertirse que estas correcciones son polémicas y sólo resultan aplicables en condiciones normales de pH y temperatura <sup>(5,6)</sup>.

Una vez confirmada la hipercalcemia, hay que determinar el nivel sérico de PTH, ya que resulta central para el diagnóstico. Una PTH baja descarta el HPP; una elevada lo confirma. Un valor de PTH en la parte media o alta del rango de referencia de-

be interpretarse, en vista de la hipercalcemia, como una ruptura del equilibrio fisiológico, y es indicativa de hiperfunción paratiroidea <sup>(6)</sup>.

Cuando hay hipercalcemia con PTH baja, deberá establecerse el origen de la elevación del calcio considerando las siguientes entidades <sup>(7)</sup>:

### **Comunes**

Enfermedades malignas

### **No comunes**

Hipertiroidismo, granulomatosis, drogas (tiazidas, vitamina D o vitamina A), inmovilización, síndrome de leche/alcalinos, etc.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), si bien se trata de una entidad rara, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias con PTH inapropiadamente normal o poco elevada <sup>(8,9)</sup>. Estos pacientes presentan hipocalciuria absoluta (<100 mg/día) o relativa para la hipercalcemia (cociente depuración de calcio sobre depuración de creatinina < 0,01). La mitad de los afectados cursan con hipermagnesemia. Las personas afectadas no tienen compromiso de los órganos blanco. Es un trastorno autosómico dominante, por eso es recomendable determinar la calcemia en familiares de primer grado.

Los métodos de medición de PTH sérica disponibles actualmente reconocen la molécula intacta, aunque algunos centros tienen sus propios ensayos que reconocen molécula media. En ausencia de enfermedad renal y en pacientes menores de 70 años, todos resultan de utilidad diagnóstica. Recientemente se han introducido equipos comerciales que miden la molécula entera (PTH1-84) o la bioactiva, aunque aún no se ha demostrado que presenten ventajas diagnósticas con respecto a los anteriores <sup>(10)</sup>.

### **Métodos complementarios de laboratorio**

En sangre periférica y en orina de 24 horas debe solicitarse: calcio, fósforo, creatinina, magnesio.

La fosfatemia generalmente es normal baja o baja. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) da una idea más cabal del impacto de PTH sobre el manejo renal del mismo; la RTP se encuentra disminuida en la mayoría de pacientes con HPP.

La calciuria de 24 horas es otro dato indispensable; resulta elevada en 40-50% de los casos. La determinación simultánea de la natruria contribuye a la interpretación correcta del dato de calcio urinario.

Con esta información se calcula también la tasa de depuración de creatinina, como indicador de la función glomerular.

La fosfatasa alcalina sérica es un buen marcador del compromiso óseo <sup>(11)</sup>.

El dosaje de 25(OH)vitamina D no es indispensable, pero puede resultar útil en población con riesgo o sospecha de deficiencia; en particular en pacientes con PTH alta y calcemia en el límite superior del rango normal, en los cuales la corrección de una deficiencia pondrá de manifiesto la franca hipercalcemia, que confirme el diagnóstico hasta ese momento enmascarado <sup>(12)</sup>.

### **Una vez hecho el diagnóstico positivo: ¿cómo evaluar el impacto que ha tenido el trastorno (a nivel óseo, renal, cardiovascular, etc.) en el paciente? ¿Qué método(s) de localización utilizaría?**

La radiografía simple tiene poco valor en la evaluación del estado óseo por su escasa sensibilidad; esta aseveración se refiere a las formas leves, más comúnmente encontradas en la actualidad. En las formas severas (p. ej., las debidas a cáncer de paratiroides), las radiografías de cráneo, manos, etc., pueden ser de utilidad.

En cambio, la densitometría ósea es un método sensible y preciso para detectar baja masa ósea. Idealmente, deberían evaluarse los tres sitios tradicionales de medición (columna lumbar, cadera y radio distal). Se acepta que el hueso más afectado en el HPP es el cortical, por lo que debería prestarse atención preferencial a sitios ricos en ese tipo de hueso (diáfisis del radio –radio 1/3, ó 33%–, o cuello femoral). Debe recordarse que un subgrupo de pacientes puede tener un patrón de osteopenia preferentemente trabecular <sup>(13)</sup>.

Dentro de los marcadores del recambio óseo, los valores muy elevados de fosfatasa alcalina sugieren osteítis fibrosa quística. El resto de los marcadores tienen limitada utilidad en la evaluación del status óseo en los pacientes sintomáticos con HPP.

La radiografía simple de abdomen y la ecografía renal son métodos sencillos y no invasivos para detectar nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

El HPP es reconocido como causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular excesivas. Las complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, calcificación de válvulas cardíacas y del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez de la pared arterial, etc.) son más frecuentes en pacientes con HPP más severo y de mayor duración. No todas estas complicaciones son reversibles luego del tratamiento quirúrgico del HPP <sup>(14,15)</sup>. La evaluación de las posibles complicaciones cardiovasculares deberá estar a cargo de un cardiólogo.

Se conoce la asociación del HPP con otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hiperuricemia, gota, intolerancia glúcida y resistencia a la insulina <sup>(3,16,17)</sup>.

En el HPP suele haber una disfunción neuromuscular que se manifiesta por astenia, fatiga fácil, debilidad muscular, etc. La electromiografía es útil para la evaluación; las enzimas séricas marcadoras de la función muscular son normales.

Suele haber una disfunción neuropsicológica manifestada sobre todo por depresión, pero no es específica y no siempre revierte después de la cirugía <sup>(16)</sup>.

### **¿Qué métodos de localización utilizaría?**

Tanto la ecografía de cuello con un equipo de alta sensibilidad manejado por un operador entrenado, como la centellografía de paratiroides con sestamibi-tecnecio<sup>99m</sup> son métodos útiles y con buen perfil costo-beneficio (detectan más del 90% de los adenomas) <sup>(18)</sup>. Si ambos métodos son negativos en pacientes no operados, no hace falta efectuar otros estudios de imágenes más complejos y de mayor costo (TAC, RNM), sino que corresponde enviarlos para exploración a un cirujano experimentado.

### ¿En qué pacientes está indicada la cirugía?

De manera prácticamente universal se siguen los criterios del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de 1990 <sup>(19)</sup>, reformulado en 2002 <sup>(20)</sup>.

El tratamiento quirúrgico del HPP está indicado en:

1. Pacientes con síntomas clásicos o complicaciones del HPP <sup>(1,20)</sup>

2. Pacientes asintomáticos que cumplan al menos con uno de los siguientes requisitos:

- Edad <50 años
- Calcemia que supere en 1 mg/dl el límite superior normal
- Calciuria >400 mg/24 horas
- Descenso de la tasa de filtración glomerular >30% con respecto a la normal para la edad (\*)
- Densidad mineral ósea (DMO) reducida en columna lumbar, cadera o radio distal (*T-score* < -2,5)

3. Algunos expertos participantes de este Consenso sugieren contemplar otras situaciones en donde podría considerarse el tratamiento quirúrgico <sup>(21)</sup>:

- Pacientes que no puedan o no quieran someterse a los controles médicos periódicos para el seguimiento de la enfermedad que padecen <sup>(1,21)</sup>

- Pacientes con HPP en la posmenopausia reciente

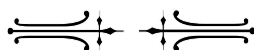
- Pacientes con HPP que presenten marcadores de recambio óseo elevados

- Pacientes con HPP que tengan DMO baja (*T-score* < -2)

- Pacientes con HPP con disfunción neuromuscular o neuropsicológica

- Pacientes con HPP asociado a déficit de vitamina D. Esta deficiencia podría agravar el grado de HPP y el compromiso óseo, y aumentar el tamaño del adenoma. Algunos autores han comprobado la seguridad de reemplazar el déficit mediante dosis moderadas de vitamina D <sup>(22)</sup>. Pero la calcemia y la calciuria deben ser cuidadosamente monitoreadas durante la repleción. El agravamiento bioquímico constituiría una indicación quirúrgica <sup>(23)</sup>.

En todos los pacientes con HPP con niveles de calcio en el límite superior del rango de referencia, el médico debe confirmar estos resultados con el fin de descartar un valor espurio y tomar un tiempo de observación antes de decidir el tratamiento definitivo.



## Mesa 2: Hiperparatiroidismo

Adriana Frigeri, José Luis Novelli, Helena Salerni y Claudia Sedlinsky (en representación del Panel de Expertos)

**Decidida la cirugía, ¿qué recaudos conviene tomar? ¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH?**

### *Elección del tipo de cirugía*

La cirugía realizada por cirujanos experimentados en la visualización de paratiroides cura el HPP en 90-95% de los casos. El abordaje quirúrgico está sujeto a la experiencia y a la estrategia de cada cirujano, dependiendo de las características clínicas del paciente y de la disponibilidad de las nuevas tecnologías. No existe consenso sobre la necesidad del uso de alguna de las nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes para el éxito de la cirugía paratiroidea, cuyo objetivo final es la normalización de los niveles de calcio y PTH séricos con mínima morbilidad asociada. La técnica quirúrgica convencional consiste en la exploración bilateral del cuello con identificación de todas las paratiroides y remoción del adenoma (o adenomas) paratiroideo(s), o resección subtotal de tres glándulas y media en pacientes con hiperplasia paratiroidea. Requiere la evidencia de tejido paratiroideo patológico en la biopsia por congelación de la(s) glándula(s) macroscópicamente afectada(s) y de tejido paratiroideo normal o patológico en por lo menos una glándula macroscópicamente normal *in situ* <sup>(1,24)</sup>.

Recientes avances en la cirugía paratiroidea han llevado a un abordaje distinto del paciente que presenta un adenoma único. La paratiroidectomía mínimamente invasiva (endoscópica o videoasistida) es una táctica quirúrgica que se apoya en una adecuada localización previa del tejido paratiroideo y en el monitoreo intraoperatorio de PTH <sup>(25,26)</sup>. Tanto esta técnica como el abordaje unilateral clásico se pueden utilizar sólo si se logra localizar el tejido patológico, en ausencia de enfermedad tiroidea concomitante, de enfermedad paratiroidea multiglandular y/o de formas familiares de HPP <sup>(1,4)</sup>.

El valor de los métodos de diagnóstico por imágenes para la localización prequirúrgica en pacientes que van a ser operados con la técnica convencional por HPP es discutido; sin embargo, existen evidencias de una mayor eficiencia cuando se los usa. Puede utilizarse ultrasonido o centellografía según la disponibilidad de equipamiento y operador en el medio de trabajo, o ambos métodos, con lo que aumenta la eficiencia diagnóstica <sup>(18)</sup>. Cabe destacar que la ecografía es un método altamente dependiente de la experiencia del operador. La realización de una ecografía es de rutina para diagnosticar nódulos tiroideos que pueden dar imágenes falsas positivas en la centellografía con sestamibi-Tc<sup>99m</sup>. La centelleografía con SPECT tiene una mayor sensibilidad y especificidad. La punción paratiroidea no es un método utilizado en la práctica habitual para el diagnóstico preoperatorio.

Tomando en consideración que la decisión quirúrgica se sustenta sólo en criterios clínicos y bioquímicos, la negatividad de los estudios por imágenes obliga a la exploración bilateral del cuello.

### *Recaudos antes del acto quirúrgico*

#### *Tratamiento de la hipercalcemia*

En aquellos casos en que el paciente con HPP presente sintomatología clínica de hipercalcemia, o cuando –siendo asintomático– la calcemia total supere un valor de 12 mg/dL o el calcio iónico sea superior a 6 mg/dL, se requerirá tratamiento médico previo. El objetivo del mismo es llegar a la cirugía con la menor calcemia posible de obtener. El hecho de no lograr el descenso esperado no contraindica la operación, ya que puede intervenir con valores muy altos de calcemia. El tratamiento consiste en:

- Asegurar hidratación oral o parenteral. En el

caso de hipercalcemia severa (mayor de 14 mg/dL) se administrarán 300-500 mL/hora de solución fisiológica, antes de indicar bifosfonatos

- Bifosfonatos. Se sugiere el uso de pamidronato en dosis de 60-90 mg a pasar por infusión endovenosa en tres horas, lo que generalmente disminuye la calcemia con un período de latencia de 48-72 horas. En el caso de existir demoras en la resolución quirúrgica de la patología puede reiterarse la infusión. Aunque en nuestro medio se dispone de otros bifosfonatos –zoledronato e ibandronato–, que se administran también en infusión (a dosis de 4 mg), la mayor experiencia se ha realizado con pamidronato

- Calcitonina. Se reserva su uso para el día previo a la cirugía en caso de que el paciente persista con calcemia elevada o frente a la necesidad de intervenir rápidamente, ya que la acción de esta droga comienza a las pocas horas, pero su efecto es breve <sup>(27)</sup>

- Aporte de fósforo. En los casos de hipofosfatemia severa se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día <sup>(28)</sup>. El aporte parenteral de fósforo incrementa el riesgo de calcificación metastásica, por lo que se desaconseja su uso

- Aporte de magnesio. La hipercalcemia promueve la pérdida renal de magnesio; dicha hipermagnesuria puede persistir en el posquirúrgico y agravar el cuadro de hueso hambriento (*hungry bone*) por lo que se sugiere el aporte de magnesio tempranamente en el período prequirúrgico <sup>(29)</sup>.

### **¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH?**

El descenso de PTH permite la confirmación del éxito de la exéresis. La posibilidad de constatar un descenso de PTH intraoperatoria mayor al 50% le permitiría al cirujano dar por terminado el procedimiento quirúrgico en los adenomas únicos. Cabe destacar la existencia de falsos positivos en el descenso de PTH, como en los casos en que simultáneamente se interviene la glándula tiroides. Se re-

comienda interpretar con cautela los resultados de la PTH intraoperatoria <sup>(6,30)</sup>.

Otra técnica auxiliar de búsqueda de tejido paratiroideo patológico durante el acto quirúrgico es la ecografía intraoperatoria.

### **En el postoperatorio, ¿dar suplementos de calcio vía venosa u oral?. ¿Cómo manejar una hipocalcemia severa por síndrome de hueso hambriento? En pacientes con hipocalcemia postoperatoria, ¿cuánto tiempo es prudente esperar antes de considerar definitivo el hipoparatiroidismo?**

Luego de la paratiroidectomía se observa una rápida normalización de la calcemia, la cual debió ser monitoreada en el preoperatorio inmediato y diariamente luego de la cirugía, junto con la fosfatemia y la magnesemia. En el período posquirúrgico inmediato, modestos niveles de hipocalcemia asintomática no deberían ser tratados más allá de asegurar un aporte oral de calcio de 1-1,5 g/día, para permitir el estímulo de las glándulas paratiroides remanentes.

Una hipocalcemia marcada y prolongada se puede desarrollar luego de la paratiroidectomía por las siguientes causas:

1. **Hueso hambriento:** captación acelerada de calcio, fosfato y magnesio por parte del esqueleto luego de la cesación abrupta de la reabsorción excesiva estimulada por los niveles previamente elevados de PTH. La severidad y duración de este fenómeno dependerá del grado de desmineralización y del volumen de osteoide no mineralizado apuesto por la actividad osteoblástica. Su magnitud se pone en evidencia mediante los niveles de fosfatasa alcalina total y/u ósea.

2. **Hipoparatiroidismo transitorio:** la hipercalcemia prolongada provocada por el HPP puede ocasionar la supresión y atrofia de las paratiroides remanentes y la remoción del tejido patológico puede acompañarse de un período de hipocalcemia hasta que las glándulas normales reasuman su función, período caracterizado por una tendencia al



aumento del fósforo. La caída del calcio sérico también puede ser ocasionada por maniobras quirúrgicas sobre las glándulas remanentes.

**3. Depleción de magnesio:** el hiperparatiroidismo prolongado con marcada hipercalcemia puede llevar a la depleción de magnesio. Luego de la paratiroidectomía la hipocalcemia puede presentarse como consecuencia de la hipomagnesemia que interfiere con la secreción y acción de la PTH de las glándulas residuales.

**4. Hipoparatiroidismo definitivo:** puede desarrollarse hipoparatiroidismo posquirúrgico debido a las excesivas biopsias realizadas para la identificación de las glándulas, atrofia por desvascularización o por exceso de resección en las hiperplasias. Es más frecuente en las reintervenciones.

Por último, cabe destacar que el pretratamiento del paciente con bifosfonatos puede atenuar la hipocalcemia del síndrome postoperatorio de hueso hambriento <sup>(31)</sup>.

### Manejo de la Hipocalcemia

#### Hipocalcemia leve asintomática (>8 mg/dL):

- Aporte oral de Ca con o sin aporte de calcitriol (0,25-0,50 µg/día) según el caso.

Hipocalcemia <8 mg/dL o sintomática: el paciente debería permanecer internado y asistido por un profesional entrenado.

- General
  - Iniciar infusión con 15 mg/kg de Ca elemento en dextrosa 5% por 6-24 horas
  - Suplemento de Ca oral 1-2 g/día (en caso de ser necesario pueden utilizarse dosis mayores)
  - Calcitriol 0,25-1,0 µg/día (puede ser necesario usar dosis mayores)
  - Ergocalciferol según los valores de 25(OH)vitamina D sérica

#### Hipomagnesemia:

- Suplemento oral de Mg: 200-600 mg/día
- En caso de ser necesario usar por vía endovenosa 50-100 mEq de Mg a pasar en 24 hs. (las ampollas de SO<sub>4</sub>Mg contienen 1 mEq/mL de ión magnesio) <sup>(32,33)</sup>

#### Hipofosfatemia:

- En los casos de hipofosfatemia severa (menor de 2 mg/dL) se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día <sup>(28)</sup>
- En presencia de una fosfatemia por debajo de 1 mg/dL indicar infusión de 1.000 mg de fósforo inorgánico en 1 litro de dextrosa al 5% en agua, cada 12 horas. <sup>(34)</sup>

Se considera hipoparatiroidismo definitivo al que persiste luego de los 6-12 meses después de la cirugía.

### En los fracasos quirúrgicos ¿qué métodos de localización usar antes de una segunda cirugía?

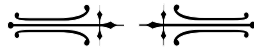
En el HPP recurrente y/o persistente la tasa de éxito de la cirugía sin estudios de localización previa es de 60-70%, lo que obliga al uso de métodos de diagnóstico por imágenes para localizar las paratiroides patológicas. Cada cirugía fallida reduce un 30% las posibilidades de curación.

Además de la ecografía y el centellograma con sestamibi-Tc<sup>99m</sup>, se utilizan la RNM, la TAC y la PET-TAC para localizar glándulas no encontradas. En estos casos ninguna de las técnicas por sí sola es suficiente por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Esto justifica la combinación de por lo menos dos métodos para alcanzar sensibilidades cercanas al 95%; los más eficaces son la centellografía y la ecografía. Si ambos métodos coinciden en la localización de tejido paratiroideo patológico, se someterá al paciente a una exploración quirúrgica que deberá considerar, además, el tipo de cirugía previa y la anatomía patológica (revisión de protocolo operatorio y preparados histológicos). Si



no coinciden se puede recurrir a la angiografía digital o a técnicas de dosaje venoso selectivo de PTH. De existir imágenes dudosas se puede utilizar la punción del tejido con dosaje de PTH en el

líquido de lavado de la aguja. En la reintervención se podrían utilizar como métodos auxiliares la ecografía intraoperatoria y el dosaje intraoperatorio de PTH <sup>(35)</sup>.



### Mesa 3: Hiperparatiroidismo

*Luisa Plantalech, Josefina Pozzo, Marcelo Sarli y Rodolfo Spivacow (en representación del Panel de Expertos)*

#### **En pacientes que no cumplen con los requisitos quirúrgicos, o en aquellos con mucho riesgo, o en los que no quieren operarse, ¿qué alternativas terapéuticas se les pueden ofrecer?**

La cirugía es el tratamiento de elección del HPP sintomático y el control clínico periódico es la alternativa aceptada en las variantes asintomáticas <sup>(1,20)</sup>. El tratamiento no quirúrgico del HPP es motivo de controversias. En los últimos años se han publicado estudios sobre las distintas modalidades terapéuticas, que constituyen una alternativa alentadora para los pacientes que no pueden ser tratados de manera convencional. Por otro lado, existen pacientes asintomáticos no contemplados en los lineamientos del Consenso de Expertos de 2002 <sup>(20)</sup> que podrían beneficiarse con el tratamiento médico.

Entre las drogas utilizadas para el tratamiento del HPP cabe mencionar:

- Bifosfonatos
- Calcimiméticos
- Terapia hormonal de reemplazo (THR)
- Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)

Se destacan los siguientes grupos de pacientes que se favorecerían con estos tratamientos:

- Los que rechazan el tratamiento quirúrgico
- Aquéllos con muy alto riesgo quirúrgico y/o anestésico
  - Con persistencia del HPP sin posibilidades de cirugía
  - Los que están en espera del tratamiento quirúrgico
  - Los que presentan cáncer de paratiroides no resuelto (con recidiva local y/o metástasis no aborables por cirugía).

Algunos expertos de este Consenso consideran que el tratamiento médico también podría ser de utilidad en algunos pacientes con HPP asintomático, que presenten alguna(s) de estas características:

- Pacientes con alto recambio óseo
- Pacientes con T-score en densitometría de columna lumbar y/o fémur proximal igual o menor a -2,0
- Mujeres con menopausia reciente y síndrome climatérico asociado
- Individuos con sintomatología proteiforme marcada (trastornos neuromusculares, neuropsiquiátricos y anorexia, entre otros) en los que se sospecha que los síntomas referidos están asociados a un HPP.

#### **Tratamiento médico**

##### **1) Medidas generales:**

Movilización; hidratación que asegure una diuresis diaria de 2 litros; evitar medicaciones que puedan empeorar la hipercalcemia (tiazidas y litio); dar aporte de vitamina D en dosis fisiológicas (entre 400-800 UI/día), y 1.000-1.200 mg/día de calcio procedente de la dieta (evitar la restricción).

##### **2) Opciones farmacológicas:**

###### **• Bifosfonatos**

Orales: Alendronato

Se han publicado cuatro estudios prospectivos de dos años de duración, aleatorios y controlados entre 2001 y 2004 <sup>(36-39)</sup>. En todos ellos se evaluó la utilidad de 10 mg diarios de alendronato por vía oral más aporte de 800-1000 mg/día de calcio. Los resultados mostraron aumento de la DMO en hueso trabecular, escasa ganancia en el hueso mixto

(cadera total) y preservación del hueso cortical. Los aumentos de DMO obtenidos con alendronato en HPP son similares a los logrados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia<sup>(40)</sup>. Los marcadores de recambio óseo disminuyeron significativamente. Se observó descenso leve de la calcemia e incremento de la PTH, aunque estas variaciones no se mantuvieron en el tiempo.

El alendronato, a las dosis citadas, es una alternativa válida para recuperar o preservar la masa ósea. Hasta ahora no se ha demostrado su utilidad en la incidencia de fracturas. A criterio del panel, la dosis de 70 mg por semana es homologable a la de 10 mg por día, de acuerdo con las experiencias realizadas en osteoporosis en estudios internacionales y en nuestro medio<sup>(41)</sup>.

La experiencia adquirida con los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, en nuestro país, facilitó su utilización en el HPP. En la práctica de los miembros del panel de expertos, la administración de distintos bifosfonatos en pacientes con HPP disminuyó la calcemia y los marcadores de remodelación ósea, con resultados variables en la DMO (algunos grupos han observado mejoría; otros, estabilización del parámetro). Otra observación en la que coinciden es que los pacientes de mayor edad responden mejor. Por lo dicho anteriormente, se recomienda el tratamiento con alendronato como primera elección dentro de los tratamientos médicos.

#### • **Parenterales: pamidronato y otros bifosfonatos**

Están indicados en:

- Preoperatorio de pacientes con hipercalcemia marcada
  - Crisis hipercalcémica
  - Hipercalcemia por cáncer paratiroideo
  - Pacientes que no desean recibir bifosfonatos orales o tengan intolerancia digestiva a los mismos

Las dosis aconsejadas son:

- Pamidronato, 60-90 mg con frecuencia entre mensual y trimestral, de acuerdo con la gravedad del caso
  - Ibandronato, 2-4 mg siguiendo el esquema y criterios del tratamiento anterior

#### • **Calcimiméticos**

Desde el descubrimiento del receptor-sensor del calcio se han desarrollado varias drogas capaces de modularlo. El cinacalcet es un calcimimético de segunda generación, que aumenta la sensibilidad del receptor de calcio, disminuyendo los niveles circulantes de PTH y Ca de manera dosis-dependiente, sin incrementar la calciuria.

El uso del cinacalcet está aprobado para el tratamiento del cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo urémico, tanto en los Estados Unidos como en Europa<sup>(42)</sup>.

Se han publicado dos trabajos prospectivos, aleatorios y controlados con cinacalcet en HPP. El mayor seguimiento fue de 52 semanas, y las dosis utilizadas fueron de 30-50 mg dos veces por día. La calcemia se normalizó en 88% de los pacientes y la PTH disminuyó un 7,6% durante la fase de mantenimiento. La calciuria no se modificó en forma significativa. No se constataron cambios en los niveles de DMO<sup>(43,44)</sup>.

En los trabajos publicados de carcinoma paratiroideo tratado con cinacalcet se observó una disminución franca de la calcemia en 75% de los pacientes, con escasa reducción en los niveles de PTH, pero con mejoría del síndrome hipercalcémico. Cabe destacar que el número de pacientes estudiados es pequeño y el seguimiento no mayor de tres años.

A nuestro criterio, esta droga parece promisoría. Presenta escasos efectos adversos, siendo la intolerancia digestiva el más frecuente; como limitación actual debe recordarse que no se encuentra disponible en nuestro país.

De acuerdo con las evidencias se aconseja su prescripción en HPP grave, como el carcinoma de paratiroides.

#### **Tratamiento de Reemplazo Hormonal (THR)**

El tratamiento del HPP con estrógenos fue evaluado en estudios observacionales en las décadas de 1970 y 1980. Estas comunicaciones mostraron incremento de la DMO y disminución de la calcemia, resultados logrados con altas dosis de estrógenos equinos conjugados. En estudios aleatorios y

controlados realizados posteriormente, con dosis menores de estrógenos conjugados, se verificó un incremento de la DMO en todos los sitios analizados siendo de mayor magnitud en el hueso trabecular. Este efecto se asoció a descenso de los marcadores de recambio óseo y a ligera disminución de la calcemia sin cambios significativos de PTH y calciuria <sup>(45,46)</sup>.

Luego de la publicación de los resultados del estudio Women's Health Initiative <sup>(47)</sup> se limitó el tratamiento con estrógenos a las mujeres con síntomas climatéricos floridos en la posmenopausia reciente. De acuerdo con lo anterior, los expertos del actual consenso aconsejamos el uso de THR exclusivamente en aquellas mujeres con HPP y menopausia sintomática reciente que no deseen cirugía.

No se han comunicado en la literatura estudios acerca de la utilidad de otros tipos y vías de administración de estrógenos en el HPP.

### **Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos**

Constituyen otra alternativa posible, luego de descartar los tratamientos médicos anteriores.

Se han publicado dos trabajos con raloxifeno, uno de ellos aleatorio y controlado <sup>(48)</sup> y el otro observacional <sup>(49)</sup>. En ambos estudios se comprobó disminución de los marcadores de remodelación ósea y mejoría de la DMO, pero fueron de corta duración y con escaso número de pacientes. Ésta es una opción para casos excepcionales pues no se cuenta, hasta el presente, con estudios de mayor relevancia estadística.

### **¿Qué estudios de laboratorio y otros deben pedirse?**

#### **Estudios que deben realizarse inicialmente:**

- Bioquímicos
- Calcemia total corregida y/o calcio iónico, fosfatemia, creatininemia.
- Calcio, fósforo, creatinina y sodio en orina de 24 horas.
- Depuración de creatinina, índice Ca/creat en orina de 24 horas y en orina de ayuno

- PTH y 25(OH)vitamina D séricas.

• Marcadores de remodelamiento óseo: es necesario medir por lo menos un marcador de formación (fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina) y uno de resorción (hidroxiprolina urinaria, desoxipiridinolina urinaria, N-telopéptidos, C-telopéptidos, *beta-Crosslaps* séricos, fosfatasa ácida tartrato-resistente).

La elección del marcador se hará de acuerdo a la disponibilidad y confiabilidad metodológica de cada centro.

- Radiología: Rx de columna dorsal perfil, y de columna lumbosacra frente y perfil
- Densitometría de columna lumbar y fémur proximal
- Ecografía renal

### **¿Con qué asiduidad deben hacerse los controles de seguimiento?**

#### **Controles bioquímicos:**

##### **• Pacientes con HPP asintomático no tratados:**

Se seguirán los criterios del Consenso de Expertos de 2002 <sup>(20)</sup>:

- Calcemia bianual y creatininemia anual

##### **• Pacientes tratados**

- Calcemia, calciuria, creatininemia, fosfatemia cada 4-6 meses
- Marcadores de recambio óseo a los 3 meses de iniciado el tratamiento y luego anualmente
- 25(OH)vitamina D, depuración de creatinina y PTH anualmente.

#### **Otros controles:**

- Radiología del raquis dorsal y lumbar cada dos años
- Densitometría ósea en raquis lumbar, fémur proximal y/o radio medio anual
- Ecografía renal anual

Se adecuará la frecuencia de controles de los pacientes sintomáticos y/o con cáncer de paratiroides a cada caso en particular.

Las presentes recomendaciones son guías generales de diagnóstico y tratamiento, pero no normas para las decisiones clínicas en pacientes individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones y pacientes puntuales, incorporando factores personales que trascienden los límites de este consenso. La

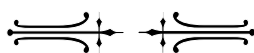
responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad profesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y la asociación científica que consensuaron y redactaron estas guías.

## Bibliografía

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 11:49-54, 2005
2. Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Hiperparatiroidismo primario. Características clínicas. *Rev Arg Endocrinol Metab* 36:179-181, 1999
3. **Fuleihan G.** Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. En: *UpToDate*. Rose, B.D. *UpToDate*; Wellesley, 2004
4. **Sánchez A.** El hiperparatiroidismo en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM). En: *Paratiroides*. Sánchez A. Novelli J. UNR Editora; Rosario, pág. 87, 2000
5. **Larsson L.; Magnusson, P.** Ionized calcium or corrected total calcium? (carta). *J Bone Miner Res* 18: 1554-1555, 2003.
6. **Rosillo I; González A.** El laboratorio bioquímico en el estudio de la patología de las glándulas paratiroides. En: *Paratiroides*. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora; Rosario, pág. 27, 2000
7. **Shane E.** Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and management. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fourth edition)*. Favus, M. Lippincott, Williams & Wilkins; Chicago, pág. 183, 1999
8. **Heath D.** Hipercalcemia familiar benigna. En: *Paratiroides*. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, pág. 81, 2000
9. **Fuleihan G.** Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 2):N51-N56, 2002
10. **Boudou P, Ibrahim F, Cormier C. y col.** Third- or fourth generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6370-6372, 2005
11. **Peacock M.** Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 2):N87-N94, 2002
12. **Rao D, Agarwal G, Talpos G. y col.** Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a perspective. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 2):N75-N80, 2002
13. **Silverberg S, Locker F, Bilezikian J.** Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4007-4012, 1996
14. **Stefenelli T, Abella C, Frank H. y col.** Cardiac abnormalities in patients with PHPT: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 82:106-112, 1997
15. **Cormier C, Souberbielle J, Kindermans C.** Hyperparathyroidism: the limits of surgery in cases of bone and cardiovascular involvement. *Curr Opin Rheumatol* 12:349-353, 2000
16. **Bilezikian J, Silverberg S, Gartenberg F. y col.** Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. En: *The Parathyroids (Second edition)*. Bilezikian, J.P.; Marcus, R. Academic Press; San Diego, pág. 451, 1994
17. **Procopio M, Magro G, Cesario F. y col.** The oral glucose tolerance test reveals a high frequency

- of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 19:958-961, 2002
18. **Haber R, Kim C, Inabnet W.** Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99mtechnetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 57:241-249, 2002
  19. **Field J, Lohr K.** (eds.). *Clinical Practice Guidelines: Directions for a new Program Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice.* National Academic Press; Washington DC, 1990
  20. **Bilezikian J, Potts J Jr, Fuleihan G. y col.** Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5353-5361, 2002
  21. **Kouvaraki M, Greer M, Sharma S. y col.** Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery* 139:527-534, 2006
  22. **Grey A, Lucas J, Horne A. y col.** Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2122-2126, 2005
  23. **Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W. y col.** Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol* 151:297-304, 2004
  24. **Novelli J.** Cirugía de las glándulas paratiroides. En: *Paratiroides.* Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, pág. 111, 2000
  25. **Bilezikian J, Silverberg S.** Primary hyperparathyroidism. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition).* Favus, M. ASBMR; Washington DC, pág. 230, 2003
  26. **Gagner M.** Endoscopy parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest* 20:429-430, 1997
  27. **Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N.** Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2:273-292, 2003
  28. **Hruska K, Lederer E.** Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition).* Favus, M. ASBMR; Washington DC, pág. 296, 2003
  29. **Tambyah P, Rauff A, Lee K.** Persistent hypomagnesaemia following parathyroid surgery, hypermagnesuria as a possible cause. *Ann Acad Med Singapore* 19:536-539, 1990
  30. **Phillips I, Kurzawinski T, Honour J.** Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery. *Ann Clin Biochem* 42:453-458, 2005
  31. **Lee I, Sheu W, Tu S. y col.** Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 24:255-258, 2006
  32. **Aurbach G, Marx S, Spiegel A.** Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. En: *Textbook of Endocrinology (Seventh edition).* Williams, Wilson & Foster, eds. Saunders; Philadelphia, pág. 1137, 1985
  33. **Mezzadri N.** Complicaciones de la cirugía de las glándulas paratiroides. En: *Paratiroides.* Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, pág. 141, 2000
  34. **Hodgson S, Hurley D.** Acquired hypophosphatemia. En: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Obert, K.P. Saunders; Philadelphia, pág. 397, 1993
  35. **Lambertini R.** Glándulas paratiroides. En: *Diagnóstico por Imágenes en Endocrinología.* Eleta F. Parada Obiol Artes Gráficas; Buenos Aires, pág. 189, 2002
  36. **Rossini M, Gatti D, Isaia G. y col.** Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16:113-119, 2001
  37. **Parker C, Blackwell P, Fairbairn K. y col.** Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4482-4489, 2002
  38. **Chow C, Chan W, Li J. y col.** Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:581-587, 2003
  39. **Khan A, Bilezikian J, Kung A. y col.** Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3319-3325, 2004
  40. **Cummings S, Black D, Thompson D. y col.** Effect

- of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082, 1998
41. **Rizzoli R, Greenspan S, Bone G. 3rd. y col.** (Alendronate Once-Weekly Study Group). Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 17:1988-1996, 2002
42. **Dong B.** Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 27:1725-1751, 2005
43. **Shoback D, Bilezikian J, Turner S. y col.** The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5644-5649, 2003
44. **Peacock M, Bilezikian J, Klassen P. y col.** Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:135-141, 2005
45. **Grey A, Stapleton J, Evans M. y col.** Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 125:360-368, 1996
46. **Orr-Walker B, Evans M, Clearwater J. y col.** Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 160:2161-2166, 2000
47. **Rossouw J, Anderson G, Prentice R. y col.** (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 288:321-333, 2002
48. **Zanchetta J, Bogado C.** Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 16:189-190, 2001
49. **Rubin M, Lee K, McMahon D. y col.** Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1174-1178, 2003.





## NEUROENDOCRINOLOGÍA

**Coordinador:** *Oscar Levalle*

**Panel de expertos:**

*Darío Bruera, Córdoba*

*Oscar Bruno, Buenos Aires*

*Alberto Chervin, Buenos Aires*

*Patricia Fainstein Day, Buenos Aires*

*Hugo Fideleff, Buenos Aires*

*Oscar Levalle, Buenos Aires*

*Paula Mereshian, Córdoba*

*Aníbal Rodríguez Pecora, Rosario*

*Hugo Scaglia, La Plata*

*Graciela Stalldecker, Buenos Aires*

*María Elena Surraco, Córdoba*

*Marcelo Vitale, Buenos Aires.*

---

### Mesa 1: Tratamiento médico de la Acromegalia

---

*Darío Bruera, Oscar Bruno, Alberto Chervin y Marcelo Vitale (en representación del Panel de Expertos)*

**Introducción:**

La acromegalia es una enfermedad producida por un aumento crónico, inapropiado y sostenido de la secreción de hormona de crecimiento ("growth hormone"; GH; somatotrofina). En el 98-99% la causa de este aumento, es un adenoma hipofisario. El 1-2% se debe a la secreción ectópica de GH o de la hormona liberadora hipotalámica de GH (GH-RH) producida por un tumor de otro origen.

La incidencia de esta enfermedad en la población general es de 3-4 casos por millón de habitante por año y su prevalencia es de aproximadamente 40-60 casos por millón de habitantes (según informes de países europeos, ya que se carece de datos en nuestro país), con igual incidencia en ambos sexos. Es una enfermedad insidiosa y de lenta evolución y el retardo en el diagnóstico es de 7-10 años desde el inicio de los primeros signos.

Está asociada con un significativo aumento de la morbilidad y la mortalidad. En la enfermedad mal controlada la expectativa de vida está reducida en aproximadamente 10 años. Los estudios publicados entre 1970 y 1988 reportaron una tasa de mortalidad estandarizada entre 1,6 y 3,3. Estudios más recientes reportaron una tasa inferior, entre 1,3 y 1,8<sup>(1)</sup>. Probablemente, esta reducción en la tasa de mortalidad sea debida al desarrollo de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Durante el curso natural de la acromegalia las comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas contribuyen significativamente a este aumento de la mortalidad. Las complicaciones sistémicas se hallan íntimamente relacionadas a la hipersecreción de GH y del factor de crecimiento insulino-símil de tipo I ("insulin growth factor 1"; IGF-I; somatomedina C) cuya fuente principal de secreción es el hígado y es dependiente del estímulo de GH.

A menudo, terapias multimodales que incluyen cirugía, farmacológicas y radioterapéuticas son requeridas para controlar la enfermedad, a través de la supresión de la hipersecreción de GH, reducción de los niveles de IGF-I y del control del crecimiento tumoral.

### Laboratorio endocrinológico: criterios diagnósticos y criterios de curación en acromegalia

El diagnóstico de acromegalia se realiza sobre bases clínicas y bioquímicas. Aun en casos incipientes, suelen hallarse signos característicos tales como agrandamiento de manos y pies. Es probable que en casos de reciente desarrollo los signos sean escasos y difíciles de interpretar, exigiendo al clínico una elevada aptitud de sospecha para la orientación diagnóstica y pedido de estudios específicos.

IGF-1. En caso de sospecha diagnóstica de acromegalia, la determinación de IGF-1 constituye la indicación correcta. Debe seleccionarse una técnica de medición sensible pero debe puntualizarse que no existe en el momento actual un patrón internacional para esta determinación. La existencia de acromegalia con IGF-1 normal (resultado falso negativo) es excepcional. Es importante señalar varios aspectos en relación a esta determinación; ellos son:

a) Su nivel varía fuertemente con la edad, de la niñez a la senescencia y, posiblemente, con el sexo. Por ello, deben solicitarse determinaciones realizadas con técnicas estandarizadas de acuerdo a dichas variables, especialmente la edad.

b) Las determinaciones más corrientemente empleadas son efectuadas mediante equipos ("kits") comerciales. Los factores más importantes que pueden influenciar negativamente los resultados de IGF-1 son: 1) datos no ajustados por edad y sexo, 2) falta de estandarización local, 3) no presentación de datos como "score" de desvío standard, 4) interferencia por proteínas transportadoras, 5) falta de un estándar puro de referencia internacional y, 6) ausencia de control de calidad externo <sup>(1)</sup>.

c) En vinculación con el punto previo, debe aclararse que los valores de referencia habitualmen-

te empleados son los informados por los proveedores de los equipos comerciales. Sería recomendable que cada laboratorio contara con sus propios valores de referencia.

d) En la interpretación de los resultados, debe tenerse en cuenta la posibilidad de existencia de falsos positivos en determinadas situaciones clínicas que es importante reconocer, tales como embarazo, endometriosis y poliquistosis ovárica <sup>(2)</sup>.

e) La medición de IGF-1 es también útil para determinar los resultados de la cirugía o de la irradiación pituitaria, monitorear tratamientos con análogos de la somatostatina (octreotida, lanreotida) o inhibidores competitivos del receptor de GH (pegvisomant).

f) La mayoría de la IGF-1 circula como un complejo ternario, de 150 kDa, unido a la subunidad ácido lábil (ALS) y a la proteína transportadora de IGF tipo 3 (IGFBP3), ambas GH-dependientes. La determinación de estos péptidos no ofrece ventajas con respecto a la IGF-1 en la evaluación de la actividad de la enfermedad.

GH: El diagnóstico de acromegalia debe ser completado con la determinación de GH efectuada durante un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG). Clásicamente, este test debe realizarse administrando 75 g de glucosa vía oral en las condiciones habituales (luego de 3 días de alimentación con una dieta que contenga al menos 150 g de H. de C. por día y administrando la glucosa en 300-400 cc de agua), obteniendo muestras para determinar glucemia y GH antes y 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa; se debe colocar una aguja *butterfly* o un goteo para evitar elevaciones espurias de GH ocasionadas por la punción venosa reiterada (estrés). La medición de GH debe ser efectuada mediante técnicas ultrasensibles con anticuerpos monoclonales empleando como patrón estándar la preparación WHO 88/624. Se considera como respuesta normal a la disminución del valor de GH a menos de 1 ng/ml durante el test, especialmente a los 120 minutos de iniciado el mismo. Este estudio, junto a los signos clínicos y a la elevación de IGF-1 presenta máxima eficien-

cia para el diagnóstico de acromegalia. Algunos comentarios son de valor al respecto:

a) No existen en nuestro medio comunicaciones referentes a una estandarización de datos de GH, especialmente durante el TTOG.

b) Aunque la realización del TTOG es recomendable, en pacientes con signos floridos de acromegalia, puede bastar con la determinación basal de GH junto a la de IGF-1.

c) En pacientes diabéticos se sugiere no realizar el TTOG. En su lugar, deben obtenerse muestras basales para GH y correlacionar los valores obtenidos con la clínica y el nivel de IGF-1.

d) En ciertos casos de acromegalia con IGF-1 elevada, los niveles de GH pueden hallarse en límites "normales" y aún presentar descensos a menos de 1 ng/ml con el TTOG <sup>(3)</sup>. Esta situación podría hallarse en al menos 2.4% de los casos <sup>(4)</sup> y se explica por la alteración en el patrón de secreción pulsátil de GH que es sustituido por un patrón de secreción tónica capaz de inducir concentraciones permanentemente elevadas de IGF-1, aún en presencia de concentraciones bajas de GH.

#### Otros tests bioquímicos:

El test de TRH es capaz de inducir una respuesta anómala de GH en aproximadamente 50% de los pacientes acromegálicos y, aunque no tiene utilidad diagnóstica, ha sido propuesto para el seguimiento luego de tratamiento de aquellos pacientes que presentan respuestas positivas antes del mismo. Debe tenerse en cuenta que respuestas anómalas también pueden observarse en la anorexia nervosa, desnutrición proteica, cuadros depresivos e insuficiencia renal crónica.

#### Estudios por imágenes:

El estudio de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN), con y sin administración de gadolinio efectuada con un resonador cerrado (salvo

en pacientes claustrofóbicos) de al menos 1 Tesla (ideal: 1.5 Tesla). Este estudio no puede ser sustituido por una tomografía computada (TC), ya que ésta no permite visualizar adenomas pequeños ni evaluar correctamente la invasión del seno cavernoso y esta información puede influenciar significativamente la indicación terapéutica.

#### Circunstancias especiales:

##### • Acromegalia por secreción ectópica de GHRH o de GH:

Da cuenta de menos de 1% de todos los casos de acromegalia. Se sospecha ante un caso de acromegalia probada, sin imagen en la RMN de hipófisis. Su origen debe ser investigado principalmente en tórax y páncreas donde pueden hallarse pequeños tumores carcinoides secretantes de GH-RH ("growth hormone releasing hormone") o de GH. Su diagnóstico positivo puede efectuarse comprobando la presencia de valores elevados de GH-RH en sangre, en los casos inducidos por esta hormona. Este estudio no se realiza en Argentina. La búsqueda y localización del carcinóide causal puede realizarse solicitando TC helicoidal en condiciones especiales: sin espacio interpuesto entre cortes, con cortes de espesor adecuado, con y sin contraste, de tórax (pulmón y timo) y abdomen superior (páncreas). Otros procedimientos (RMN, Octreoscan, PET Scan) son de uso menos frecuente.

##### • Síndromes Genéticos:

Constituyen el grupo de las llamadas acromegalias sindrómicas que dan cuenta de menos de 5% del total de casos. Entre ellas, en primer término se encuentra la Neoplasia Endocrina Múltiple de Tipo 1 (NEM-1; síndrome de Wermer) cuyo diagnóstico clínico se basa en la realización de una cuidadosa y pormenorizada historia clínica en todo paciente acromegálico que incluya el interrogatorio específico orientado, sobre antecedentes familiares y personales de litiasis renoureteral, osteoporosis y fracturas, síndrome ulceroso, diarrea crónica, indirectamente sugestivos de NEM-1 o, directamente, de pa-

tología endocrina pituitaria, paratiroidea o pancreática. Aparte la confirmación de los componentes del síndrome cabe considerar la posibilidad de efectuar el estudio genético molecular del gen *menina*, en el paciente y sus familiares, que es posible efectuar en nuestro país. Debe destacarse que no existe en el momento presente evidencia concreta de su utilidad para la toma de decisiones terapéuticas, tal como es el caso para el diagnóstico molecular del *protoncogen ret* en el MEN 2<sup>(5)</sup>. Sin embargo, este panel considera que el mismo es recomendable ya que permite planificar un seguimiento y diagnóstico precoz más adecuado de los miembros de la familia mutados y expuestos al desarrollo de la enfermedad y liberar del seguimiento a los no-mutados.

La acromegalia familiar, el síndrome de McCune-Albright y el complejo de Carney son mucho más raros<sup>(6)</sup>. En el primer caso, puede sospecharse y debe descartarse la posibilidad de un síndrome MEN 1 antes de concluir en un síndrome de acromegalia familiar puro. En el segundo caso, son características las manchas café con leche y la displasia fibrosa. Finalmente, en el complejo de Carney, el diagnóstico se orienta por la presencia de pigmentación cutánea en manchas, mixomas cardíacos, mamarios y tumores testiculares, y asociación con síndrome de Cushing autónomo por hiperplasia adrenal micronodular pigmentada (PPNAD); los estudios del oncogen *gsp* y del gen *PRKAR1A* no se realizan habitualmente en nuestro medio.

### **Criterios de remisión**

Dado que aún en casos de aparente "curación" de la acromegalia, se ha señalado recidiva de la enfermedad en hasta 10% de los pacientes, este panel sugiere hablar de "remisión" en lugar de "curación" y subrayar el criterio de efectuar un control clínico-bioquímico anual permanente, aún en aquellos pacientes con criterios satisfactorios de remisión. Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son:

- 1) Normalización de valores de IGF-1, según edad y sexo
- 2) Reducción de GH a < de 1.0 ng/ml durante TTOG

- 3) Estabilización o reducción del tamaño tumoral
- 4) Control de los signos clínicos y comorbilidades asociadas
- 5) Mantenimiento o recuperación de la función pituitaria

Las consideraciones técnicas y metodológicas acerca de las determinaciones de GH e IGF-1 han sido efectuadas previamente.

Si bien los beneficios clínicos de la cirugía pueden verse rápidamente (dentro de días), una evaluación bioquímica temprana puede proveer una información limitada de los resultados operatorios, por lo que una evaluación formal debería realizarse recién a los tres meses de la cirugía, momento en que los valores de IGF-1 sérica comienzan a estabilizarse si bien en raras ocasiones ello puede retardarse hasta doce meses.

Una discordancia entre los valores de IGF-1/GH luego de TTOG puede observarse en hasta aproximadamente 30% de los casos luego de cirugía pituitaria. Este patrón discordante puede verse en uno u otro sentido y ser cambiante en el primer año luego de cirugía<sup>(7)</sup>. Se recomienda por tanto, ser cauto respecto de la selección de tratamiento adicional en casos de discordancia de los mencionados valores, durante el primer año posquirúrgico.

En casos de discordancia persistente, en especial cuando IGF-1 está elevada en presencia de GH supresible con glucosa, se recomienda seleccionar la oportunidad de tratamiento de acuerdo a un correcto juicio clínico basado en la presencia, o no, de comorbilidades que impliquen riesgo para los pacientes.

### **Ubicación del tratamiento médico en el algoritmo terapéutico. Alternativas medicamentosas. Beneficios y riesgos de cada fármaco.**

El tratamiento primario de la acromegalia es la cirugía en la gran mayoría de los casos. A efectos de lograr resultados óptimos con este procedimiento es fundamental que la misma sea llevada a cabo en centros especializados donde se desempeñen equipos experimentados en neurocirugía, endocrinología y patología hipofisaria. La experiencia del

cirujano puede considerarse crucial y este concepto está avalado por numerosas publicaciones que demuestran mayores tasas de remisión y menores de complicaciones posquirúrgicas<sup>(8)</sup>.

En el caso de los microadenomas (aproximadamente 15-20% del total) las posibilidades de remisión mediante cirugía se hallan entre el 60-90% de los casos. En cambio en los macroadenomas estas posibilidades se reducen a 30-50% siendo menores cuando más invasor es el tumor y mayores los niveles preoperatorios de GH e IGF-1.

Luego de la cirugía, GH e IGF-1 deberían ser determinadas como se describió antes. En caso de ser normales, deberían ser monitoreados al menos anualmente, de modo permanente ya que una recidiva puede ocurrir en algún momento y fue documentada en más del 10% de los pacientes, dentro de los primeros 15 años<sup>(1)</sup>.

En lo referente a tratamientos radiantes, la radioterapia convencional fraccionada puede lograr control del exceso de GH en un porcentaje no mayor de 35.5%<sup>(9)</sup> pero ha sido desplazada por los tratamientos farmacológicos, debido a las complicaciones asociadas a la misma (hipopituitarismo, trastornos vasculares encefálicos, neurocognitivos, desarrollo de tumores encefálicos). Los procedimientos de radiocirugía estereotáctica (gamma knife, LINAC) están exentos de las complicaciones de la radioterapia convencional, pero el porcentaje de control de la enfermedad que se puede lograr no supera los obtenidos con ella. Su indicación principal podría ser la irradiación selectiva de remanentes tumorales intracavernosos. De todos modos, si bien la radioterapia no es hoy una indicación sistemática de tratamiento adyuvante posquirúrgico, puede constituir un recurso de gran eficacia en casos debidamente seleccionados.

### **Tratamiento Farmacológico:**

*Agonistas de la Dopamina:* Estos incluyen bromocriptina, cabergolina y pergolida. El más utilizado actualmente es la cabergolina. Ellos proveen un adecuado control bioquímico en hasta aproximadamente 20% de pacientes con acromegalia<sup>(10)</sup>. Este tratamiento puede llevar tres meses hasta alcanzar la supresión máxima de GH e IGF-1. Debido a que

los agonistas de la dopamina son efectivos en disminuir los niveles de prolactina, la presencia de niveles elevados de PRL en estos pacientes (es decir adenomas mixtos cosecretantes de PRL y GH) aumentaría las probabilidades de respuesta, aunque este punto es aún materia de controversia. Si bien son habitualmente bien tolerados, sus efectos colaterales incluyen náuseas, ocasionalmente vómitos, hipotensión ortostática (sobre todo al inicio de la terapia) y, raramente, cuadros de psicosis sobre todo cuando se utilizan dosis elevadas.

*Análogos de la Somatostatina (AST):* Comprenden formulaciones de octreotida LAR y lanreotida (sólo octreotida se comercializa en nuestro país). El control de la enfermedad y la normalización de los niveles de IGF-I se logran en 48-66% de los pacientes, estando inversamente relacionados a los niveles de GH/IGF-1 pretratamiento. Es importante destacar que un tratamiento con análogos está generalmente contraindicado en casos con compresión tumoral del quiasma óptico, en que debe considerarse la descompresión quirúrgica de la vía óptica.

### **Tratamiento Primario con AST**

En pacientes que recibieron tratamiento primario con octreotida LAR, alrededor del 73% logran una reducción tumoral mayor de 20%, y alrededor del 30-40% reducen más del 50% de su volumen inicial, al cabo de 48 semanas de tratamiento<sup>(11)</sup>. Sin embargo, su indicación como tratamiento primario es controvertida, salvo en situaciones especiales (contraindicación o rechazo de cirugía).

#### **• AST como tratamiento adyuvante:**

Porcentajes similares de reducción tumoral se obtienen al emplearlo como terapia adyuvante en pacientes que no obtuvieron remisión, luego de cirugía. Se debería comenzar con octreotida-LAR 20 mg i.m. cada 28 días (o con lanreotida LA 30 mg i.m. cada 10-14 días; lanreotida Autogel s.c., 60, 90 ó 120 mg por mes). Luego de controles mensuales de GH e IGF-1, si no se normalizaron los niveles hormonales al cabo de seis meses, se debería aumentar la dosis a 30 mg (en algunas ocasiones de probable resistencia se llegó a administrar 40 mg

c/28 días). La RMN debería realizarse a los seis meses del inicio del tratamiento y luego anualmente para controlar la evolución del tumor. En caso de resistencia parcial a los AST, puede intentarse la asociación con agonistas dopaminérgicos.

Entre los efectos adversos más comunes, pueden producirse trastornos gastrointestinales inespecíficos (cólicos, diarreas) La inhibición de la secreción de insulina por los AST puede causar en pocos pacientes un deterioro de la tolerancia a la glucosa, que es temporal y reversible. Por lo tanto debería monitorearse la glucemia en ayunas y la Hb glicosilada A1c por lo menos al inicio del tratamiento y luego una vez cada seis meses; si persiste alguna duda, se debe realizar un TTOG para evaluar la tolerancia a la glucosa.

Puede producirse litiasis biliar en aproximadamente 20% de los pacientes durante el tratamiento con AST, debido a pérdida de la motilidad vesicular y a inhibición de la colecistoquinina, u otros mecanismos. En muchos casos estos cálculos son asintomáticos. Por lo tanto, es necesario realizar ecografía vesicular antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares, cada 6 meses, durante el mismo.

- **Antagonista del receptor de GH. Pegvisomant:**

Este fármaco suprime los niveles periféricos de IGF-1 en alrededor del 90% de los pacientes <sup>(12)</sup>. Tiene la ventaja adicional de mejorar el control metabólico hidrocarbonado, por lo que en algunos casos puede requerirse una disminución del tratamiento hipoglucemiante. Está indicado en aquellos pacientes que se hallan inadecuadamente controlados con otras modalidades terapéuticas o bien en los que experimentan efectos colaterales o intolerancia a los otros fármacos.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg por día por vía s.c. Para los pacientes tratados con pegvisomant, sólo IGF-1 debería determinarse para evaluar la efectividad del tratamiento, ya que la GH se mantiene en niveles elevados al inicio y luego se estabiliza en una meseta. El control de IGF-1 debería realizarse cada 4-6 semanas hasta determinar la dosis efectiva y, luego de la titulación, IGF-1 debería ser determinado c/seis meses.

Como efectos colaterales se ha relatado cefaleas, síndrome pseudogripal, reacciones locales en el sitio de la inyección. Ocasionalmente, se han descrito anomalías en la función hepática, por lo que es recomendable monitorear las enzimas hepáticas durante el tratamiento.

El tamaño tumoral debería evaluarse mediante RMN cada seis meses y luego anualmente, ya que la terapia está dirigida a bloquear los receptores periféricos de GH y no al tratamiento del tumor pituitario. En unos pocos pacientes se observó crecimiento tumoral, aunque no es claro si éste se debió a la historia natural del tumor o a efectos de la droga.

#### **Tratamiento médico prequirúrgico: indicaciones, ventajas y límites.**

Uno de los recursos propuestos para lograr mejores resultados de la cirugía es el tratamiento prequirúrgico con análogos de la somatostatina. El mayor número de estudios fue realizado con octreotida. Varios estudios mostraron efectos positivos de la octreotida en cuanto a la mejoría del estado general, posiblemente secundario a la reducción de los niveles de GH/IGF-1, así como disminución en el tamaño tumoral <sup>(13)</sup>. Existen sin embargo importantes variaciones entre los trabajos publicados, posiblemente debido a la selección de los pacientes y diferentes modalidades terapéuticas en cuanto a vía de administración, dosis y tiempo de tratamiento.

Un factor fundamental es el tamaño y el grado de invasión del tumor: varios estudios coinciden en concluir que los pacientes con microadenomas, al tener en general una buena tasa de curación con la cirugía TSE, no tienen un beneficio adicional con el tratamiento prequirúrgico. Los macroadenomas en cambio, son los casos que ofrecen la mayor posibilidad de mejoría con dicho tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia disponible hasta el momento actual de un efecto positivo de la terapia previa a cirugía sobre la tasa de remisión posquirúrgica.

No existen factores que predigan eficientemente la respuesta al tratamiento prequirúrgico con octreotida. Ni una adecuada reducción en los valores



de IGF-1 ni la reducción del tamaño tumoral aseguran una mayor tasa de curación posquirúrgica. Por lo tanto, es fundamental realizar una cuidadosa selección de los pacientes que podrían beneficiarse con el tratamiento prequirúrgico.

### **Indicaciones**

\* Pacientes que presentan severos síntomas y/o signos de acromegalia activa, con independencia del volumen tumoral, que constituyan mayor riesgo quirúrgico. Por ejemplo: HTA no controlada, diabetes descompensada, insuficiencia respiratoria o cardíaca y otras situaciones clínicas especiales. En estos casos un corto período de tratamiento con octreotida previo a la cirugía, podría mejorar el estado general y reducir la morbilidad periorbitaria.

\* Pacientes con macroadenomas. En estos casos el tratamiento prequirúrgico con octreotida podría contribuir a reducir el tamaño, circunscribir y mejorar la consistencia tumoral, facilitando el acto quirúrgico y mejorando la morbilidad periorbitaria.

### **Vía de administración, dosis y duración del tratamiento.**

Se aconseja utilizar octreotida en la forma de larga acción (LAR) en una inyección intramuscular mensual de 20-30 mg, según la situación clínica. La duración del tratamiento prequirúrgico se sugiere entre 3 y 6 meses.

### **Bibliografía**

1. Consensus Statement. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3099-3102, 2004.
2. **Druckmann R, Rohr UD.** IGF-1 in gynaecology

### **Ventajas**

\* En la mayoría de los pacientes el tratamiento prequirúrgico con octreotida produce: a) una significativa reducción en los niveles circulantes de GH/IGF-1 en el corto plazo, notables ya después del primer mes de tratamiento, b) mejoría del estado general, en particular de los síntomas y signos del exceso de GH.

\* En algunos pacientes reducción del tamaño tumoral, con cambios en las características del tumor que facilitan el acto operatorio.

\* Finalmente y debido a la sumatoria de los efectos anteriores, reducción de la morbilidad periorbitaria.

### **Límites**

\* La principal limitante del tratamiento prequirúrgico con octreotida es la falta de evidencia en cuanto a la tasa de curación posquirúrgica.

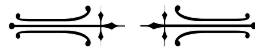
\* Otro aspecto limitante es la carencia de factores predictivos de eficacia terapéutica, lo cual dificulta la selección de los pacientes potencialmente "respondedores".

\* Finalmente el costo relativamente elevado de estos fármacos, limita su utilización generalizada.

- and obstetrics: update 2002. *Maturitas*, 41 Suppl 1: S65-83, 2002.
3. **Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R y col.** Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3537-42, 2002.
4. **Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, y col.** Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of



- biochemically discordant disease. *Horm Res*, 62: 293-9, 2004.
5. **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. y col.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5658-71, 2001.
  6. **Daly AF, Petrossians P, Beckers A.** An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest.*, 28(11 Suppl):67-9, 2005.
  7. **Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S. y col.** Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 64:245-9, 2006.
  8. **Yamada S, Aiba T, Takada K. y col.** Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: preoperative and postoperative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol*, 45: 291-98, 2001.
  9. **Barkan AL.** Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol*, 58: 132-5, 2003.
  10. **Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT. y col.** Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 7:21-30, 2004.
  11. **M. Mercado, F. Borges, H. Bouterfa y col.** Safari Iniciales antes de los apellidos on behalf of the SMS B2401 study group. A prospective, multi-center study to investigate the efficacy, safety and tolerability of Sandostatin LAR in the primary therapy of patients with newly diagnosed acromegaly. 87th Annual Meeting. The Endocrine Society, San Diego, California June 4-7, 2005.
  12. **Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L y col.** Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Eng J Med*, 342: 1171-7, 2000.
  13. **Colao A, Ferone D, Cappabianca P y col.** Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3308-3314, 1997.



## Mesa 2: Prolactina

Hugo Fideleff, Oscar Levalle, Paula Mereshian y Hugo Scaglia (en representación del Panel de Expertos)

### Diagnóstico de macroprolactinemia. Métodos, alcances y límites

El diagnóstico de macroprolactinemia (BB PRL) es clínico y bioquímico.

*Clínico:* se sospecha el mismo frente a un sujeto asintomático con niveles elevados de PRL o bien con algunos síntomas y/o signos no pasibles de ser explicados, al menos en su totalidad por dichos niveles de PRL. La prevalencia de BBPRL en sueros hiperprolactinémicos varía según los distintos autores entre un 10 y 46%. Sin embargo, deberían tal vez diferenciarse mujeres de varones ya que la frecuencia estimada a favor del sexo femenino es de 16/1. Tal vez en este dato haya un sesgo debido a distintas circunstancias clínicas que inciden para que los estudios específicos sean menos frecuentes en varones. En niños y adolescentes la BB PRL no es frecuente y también se constata un neto predominio en sexo femenino.

*Bioquímico:* La existencia de las diferentes formas moleculares (FM) de PRL fue reconocida hace más de 25 años. Se reconoce que la PRL se encuentra de 3 maneras diferentes, la pequeña o monomérica (LPRL) con un PM de 23 kDa que es la forma predominante y la de mayor actividad biológica en humanos (85-95%), la BIG PRL con un PM de 45-50 kDa (10%) y la BBPRL o macroprolactinemia de frecuencia o porcentaje variable con un PM  $\geq$  a 100 kDa.

Las VM pueden ser 1) de tipo genético por alteraciones del splicing generando PRL de menor o mayor PM de 23 kDa según se pierda un exón o no se libere un intrón, respectivamente, 2) por hidrólisis enzimática originada en la hipófisis o tejidos periféricos dando origen a PRL por ejemplo la de 16 kDa de actividad biológica específica y 3) las metabólicamente modificadas como la dimerización de

la LPRL, la glicosilación y la unión a proteínas transportadoras constituyendo éstas la forma BIG PRL y finalmente la unión a IgE dando la VM B PRL.

La primera limitación para el diagnóstico bioquímico surge del método utilizado para el dosaje de PRL. Los resultados obtenidos por diferentes autores muestran la gran variabilidad de los valores hallados en una misma muestra según el ensayo utilizado (con alto, mediano o bajo cruzamiento). Ejemplo de ello es ELECSYS con alto cruzamiento para BB PRL, Immulite intermedio y ACS 180 o Immulitech baja, situándose los otros ensayos disponibles dentro de este espectro. El Polietilén glicol (PEG) y la Proteína A Sefarosa han sido ampliamente utilizados como screening de BB PRL en pacientes hiperprolactinémicos sin clínica.

Se ha establecido una buena correlación entre el PEG y la cromatografía por filtración por PM (Sephadex, Sephacryl). Sin embargo cuando se cuantifican los niveles de BB PRL éstos difieren: son mayores los niveles hallados por PEG que por cromatografía. Algunos autores analizando sueros normoprolactinémicos han explicado en parte esta discrepancia demostrando que el PEG coprecipita una cantidad significativa de PRL monomérica junto a una pequeña proporción de macroprolactina que siempre está presente en los "sueros normales".

Si bien el PEG es reproducible, de fácil ejecución y relativamente económico la expresión de sus resultados en porcentaje puede llevar a una mala interpretación del cuadro clínico. Algunos autores que han obtenido recuperaciones menores al 40% en ciertos sueros, demostraban también valores muy altos de PRL monomérica, tales pacientes tenían claramente una combinación de ambas. Por tal motivo nosotros proponemos una definición más rigurosa exigiendo que los niveles de PRL monomérica en esos sueros hiperprolactinémicos se sitúen dentro del rango normal luego de la remoción de la BB PRL.

La otra limitación del PEG para el clínico (según las publicaciones disponibles al presente) es que sólo detecta la BBPRL pero no la BIG PRL que puede ser responsable de hasta un 20% de los niveles altos de PRL en suero en los cuales se detectan macromoléculas.

Por tales razones la cromatografía ha sido considerada el "gold standard". Aún así se le han adjudicado algunas limitaciones:

1) Baja afinidad en los complejos de anticuerpos permitiendo una posible disociación de la PRL de los anticuerpos durante la cromatografía, lo cual llevaría a una subestimación en el contenido de BB PRL aunque esto es muy discutido en la práctica.

2) Una cierta imprecisión para medir los niveles de PRL y BB PRL entre las fracciones 30 y 40 del cromatograma.

3) Pérdida del material inmunorreactivo durante los procesos de absorción de la corrida en gel (posiblemente por desnaturalización) lo cual puede conllevar a "pérdidas" de PRL o BB PRL con la consiguiente sub o sobreestimación de las isoformas presentes y

4) es un método trabajoso y caro.

A pesar de las limitaciones descriptas, la cromatografía sigue siendo para el clínico una metodología de gran utilidad y para el bioquímico el gold standard.

La ultrafiltración se basa en la selectividad para distintas moléculas de membranas específicas para proteínas plasmáticas. Algunos lo han propuesto como una alternativa para el PEG, pero no podría reemplazar a la cromatografía como lo han señalado varios autores.

En conclusión la BB PRL debe ser sospechada en sujetos hiperprolactinémicos sin manifestaciones clínicas ni antecedentes de otras enfermedades endocrinas. El diagnóstico temprano de estos pacientes impedirá estudios innecesarios y tal vez el conocimiento de la historia natural de la macroprolactinemia permitirá plantear algoritmos diagnósticos más precisos y evitar tratamientos innecesarios.

Desde el punto de vista bioquímico se sugiere el

*screening* con PEG en pacientes con hiperprolactinemia. El mismo resulta de utilidad cuando sus valores expresados en forma absoluta demuestran una significativa predominancia de BB PRL. Los valores de corte para convalidar este concepto deberán ser referidos a cada método utilizado. En el futuro la utilización de métodos *in vitro* para la evaluación de la actividad biológica empleando células transfectadas con receptor humano a la PRL podría dar respuesta a los interrogantes planteados.

### **La presencia de macroprolactinemia, ¿descarta siempre patología?, ¿debe tratarse la macroprolactinemia?**

La presencia de macroprolactinemia en la población general es de aproximadamente 0.2% en mujeres y 0.02% en varones y en la población hiperprolactinémica (como mencionamos antes) es del 10-46% según los distintos autores y ello explicado, en parte, por sesgos muy particulares, por ejemplo debido a que estas estadísticas provienen de centros que concentran esta patología, institutos especializados en ginecología endocrinológica, etc.

La macroprolactinemia puede ser familiar en baja prevalencia no bien determinada y ha sido hallada también en embarazadas, sangre de cordón, neonatos y niños. En las embarazadas parece tener mayor prevalencia que en mujeres no embarazadas con un rango del 3-8%.

Se demostraron autoanticuerpos anti PRL en hiperprolactinemias idiopáticas y en menor frecuencia en hiperprolactinemias de otros orígenes, incluyendo alteraciones relacionadas con el balance hidroelectrolítico, crecimiento y desarrollo, alteraciones endocrinas y metabólicas, relaciones entre el cerebro y comportamiento, reproducción y mecanismos de inmunoregulación y protección, etc. La evaluación de las distintas VM de PRL en las patologías mencionadas sugieren su posible participación en la etiología de las mismas y el eventual tratamiento.

La presencia de macroprolactinemia parece no tener repercusión clínica y en aquellos pacientes en los cuales se registra sintomatología "clásica" generalmente presentan hiperprolactinemia asociada. Ésto se explica, porque el complejo IgG-PRL tiene,

según diferentes autores, una limitada o ausente actividad biológica (medida por sistemas de bioensayos *in vitro*) además sería poco probable su actividad *in vivo* por la dificultad para llegar a la célula blanco a través de los capilares debido al gran tamaño de su molécula o bien a cambios en su estructura.

Con respecto a imágenes y macroprolactinemia debemos destacar que la frecuencia descrita de alteraciones en la región hipotálamo-hipofisaria es del 8-20% similar a la hallada en sujetos en los cuales no se sospecha enfermedad hipofisaria (6-20%) o a los hallazgos de autopsias (10-24%).

En pacientes en los cuales además de la BB PRL se constata incremento de la monomérica debe completarse el estudio y eventualmente ser tratados.

En conclusión, teniendo en cuenta que la macroprolactinemia es una causa relativamente frecuente de hallazgo de PRL elevada y sin evidencias significativas de impacto clínico, no debería ser tratada y más aún, el screening sistemático de estos pacientes debería ser incorporado para evitar estudios y tratamientos innecesarios a los pacientes e incrementar los costos a los sistemas de salud, excepto a lo que acabamos de mencionar.

### **Resistencia a agonistas dopaminérgicos. Definición y alternativas terapéuticas**

Inhiben la secreción de PRL uniéndose y activando los receptores de dopamina D2 en las células lactotropas. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores asociados a la proteína G con 7 pasos transmembrana. Existen dos formas moleculares, larga y corta, que provienen de dos *splicing* alternativos del mismo gen. La forma larga tiene 29 aminoácidos adicionales en el 3<sup>er</sup> *loop* intracelular, región involucrada en la unión a la proteína G.

Su activación inhibe la síntesis y secreción de PRL a través de vías mediadas por varias proteínas G, inhibiendo la adenilato ciclasa, quizás la vía principal para la disminución de la transcripción genética para PRL, entre otras acciones

La estimulación de los receptores D2 por los agonistas dopaminérgicos inhiben la síntesis de PRL por los mecanismos descritos, inducen la involu-

ción del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi con la consecuente disminución del tamaño y proliferación celular y posiblemente estimulando la apoptosis.

### **Mecanismos de la resistencia a AD**

Se han postulado varias hipótesis:

1) menor absorción de la droga con menor concentración circulante de la misma y por lo tanto menor concentración en el tumor

2) disminución del número de receptores D2 en los tumores resistentes

3) menor afinidad de los receptores D2 por el AD

4) alteración de las señales de transducción en tumores resistentes luego de la unión del AD al receptor

De las evidencias a la fecha, surge que la resistencia a AD no parece estar relacionada a la absorción de las drogas o la menor afinidad por el receptor D2, sino a una disminución de la transcripción genética del receptor D2 lo cual produce una reducción del 75% de los receptores en la membrana celular. Además, ello se asocia a una disminución en la proteína G que se acopla al receptor D2 disminuyendo la adenilato ciclasa y la habilidad para inhibir la secreción de PRL.

### **Definición de resistencia a agonistas dopaminérgicos (AD)**

Se pueden utilizar distintos criterios, de los cuales los más reconocidos son:

1) falla en normalizar la concentración de PRL

2) falla en descender la PRL a menos del 50% del valor basal

3) reducción insuficiente para normalizar el cuadro clínico

4) falla en obtener una reducción del tamaño tumoral

La bibliografía no es unánime y algunos de estos criterios pueden dar lugar a críticas o ser de escasa relevancia clínica. Por ejemplo, en la opción 3 el criterio de normalización de los ciclos menstruales con ovulación y fertilidad, es particularmente ambigua conociendo que los niveles de prolactina para lograr ovulación depende de cada mujer sin contar con la posibilidad de otras patologías asociadas.

Respecto de la opción 4, hay series que muestran porcentajes de reducción tan variadas como entre un 10% a un 80%, lo cual demuestra que esos niveles de corte son fundamentalmente arbitrarios.

Por lo tanto, este panel de expertos define resistencia a AD cuando ante la dosis máxima tolerada y sin efectos tóxicos de los mismos se observa:

- Incapacidad de obtener valores normales de PRL y/o
- Incapacidad de lograr una reducción de tamaño tumoral de  $\geq 50\%$

En general se acepta que la mayoría, pero no todos, los pacientes que responden a los AD normalizan PRL y presentan una significativa reducción del tamaño tumoral. Por el contrario, algunos casos muestran una importante reducción de tamaño sin normalizar PRL.

### **Resistencia tardía a los AD**

Esta situación se presenta esporádicamente en pacientes quienes luego de un tiempo con respuesta adecuada, se vuelven resistentes a AD. Deben ser descartados de esta consideración los casos de interrupción o disminución de dosis por escasa aceptación del tratamiento, efectos adversos, factores económicos, etc. Se recomienda que para evitar o disminuir los efectos adversos se comience el tratamiento con dosis bajas continuando con incrementos progresivos. También es importante investigar la administración concomitante de fármacos que pueden interferir en su acción. Finalmente y aunque excepcional, en individuos que presentan resistencia tardía a los AD, debe considerarse la posibilidad de transformación maligna del prolactinoma.

### **Resistencia a los AD para obtener niveles normales de PRL**

Existe una amplia bibliografía sobre el tema. En 22 trabajos que incluyen 1.732 pacientes con prolactinomas o hiperprolactinemia idiopática tratados con bromocriptina, pergolida y cabergolina se observó una normalización de PRL entre el 76% y 89%, ver Tabla 1:

**Tabla 1.**

Agonista Dopaminérgico	Total	% con PRL normal
Bromocriptina	1.022	76
Pergolida	98	87
Cabergolina	612	89

La bromocriptina es la primera droga AD usada ampliamente en la hiperprolactinemia y por lo tanto es la droga con la que hay más experiencia documentada. La pergolida se ha usado limitadamente ya que se han reportado anomalías valvulares cardíacas con altas dosis. Con cabergolina se han publicado varias series, algunas de ellas prospectivas y randomizadas vs. bromocriptina.

### **Resistencia a los AD para lograr más del 50% de reducción del tamaño tumoral**

Si bien no hay estudios randomizados y prospectivos acerca de este punto, algunos estudios con distintos AD mostraron que la PRL se normalizó entre el 66 y 100% de los casos con reducción tumoral a más del 50% entre el 64 y 96% de los pacientes.

### **Posibilidades terapéuticas en pacientes con resistencia a AD**

Dentro de las distintas propuestas se ha postulado con más fundamento:

- 1) cambio por otro AD
- 2) cirugía del adenoma
- 3) radioterapia

Los estudios que evaluaron la respuesta con cambios del AD han mostrado en general una eficacia limitada, con alguna ventaja adicional para cabergolina respecto de bromocriptina. Una explicación para este fenómeno puede estar en que cabergolina presenta alta afinidad por los sitios de unión y un mayor tiempo de unión al receptor.

Es conocido que no todos los pacientes responden a dosis similares de AD, por lo cual es válido intentar aumentar las dosis mientras no sobrevengan efectos adversos. Con esta conducta se puede intentar con dosis elevadas como las utilizadas en otras patologías (por ejemplo 1 a 4 mg/día de cabergolina) con lo cual se puede obtener respuesta satisfactoria en un porcentaje adicional de pacientes categorizados como resistentes a las dosis convencionales.

Si bien la cirugía es una alternativa siempre vá-

lida, el problema se presenta con grandes tumores que no son totalmente resecables por su característica invasiva sobre estructuras vecinas. La radioterapia puede ser una alternativa para intentar controlar el crecimiento tumoral pero su efectividad es limitada.

Cuando se requiere fertilidad, tanto en mujeres como en varones, está indicado inducir la ovulación o estimular la espermatogénesis con diferentes alternativas terapéuticas aún en presencia de hiperprolactinemia: citrato de clomifeno, gonadotrofinas o GnRH mediante bomba de infusión pulsátil. En cambio, si los pacientes no desean fertilidad pero presentan bajos niveles de esteroides sexuales, podría administrarse terapia estrogénica o androgénica pero en ese caso, se impondrá un monitoreo muy estricto de los niveles de PRL y de la masa tumoral.

## Bibliografía

- **Liu J, Baker R, Sun C y col.** Activation of G<sub>o</sub>-coupled dopamine D2 receptors inhibits ERK1/ERK2 in pituitary cells. A key step in the transcriptional suppression of the prolactin gene. *J Biol Chem* 277:35819-35825, 2002
- **Stefaneanu L, Kovacs K, Scheithauer B y col.** Effect of dopamine agonists on lactotroph adenomas of the human pituitary. *Endocrine Pathol* 11:341-352, 2000
- **Fideleff HL, Ruibal G, Boquete H y col.** Macroprolactinemia in Childhood and Adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm Res* 53, 16-19, 2000
- **Gibney J, Smith T.P., McKenna T.J.** The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. *J. Clin Endocrinol Metab.* 90: 3927-3932, 2005
- **Guillam MP, Fideleff HL, Boquete HR y col.** Prolactin Excess: treatment and toxicity. *Ped Endocrinol Rev* 2 (Suppl 1), 108-114, 2004
- **Hattori N. J.** *Pharmacol Sci.* 92, 171-177, 2003.
- **Glezer A, Soares CRJ, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MTCP, Goffin V, Bronstein MD.** Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1048-1055, 2006
- **Goffin V, Binart N, Touraine Ph, y col.** Prolactin: The new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 64: 47-67, 2002
- **García M, Colombani-Vidal ME, Zylbersztein CC y col.** Analysis of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic lupus erythematosus *Lupus* 13: 575-583, 2004
- **Guitelman, M.; Colombani-Vidal, ME.; Zylbersztein, CC. y col.** Hyperprolactinemia in asymptomatic patient is related to high molecular weight posttranslational variants or glycosylated forms. *Pituitary* 5(4): 255-260, 2002
- **Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A y col.** Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 581-588, 2002
- **Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G y col.** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* doi: 10. 1210/er. 2005-9998, 2006



### Mesa 3: Incidentaloma hipofisario

*Patricia Fainstein Day, Aníbal Rodríguez Pecora, Graciela Stalldecker y María Elena Surraco (en representación del Panel de Expertos)*

#### Definición

Es el hallazgo fortuito de una masa hipofisaria evidenciada en Resonancia Magnética (RM) o Tomografía computada (TC) de cerebro en un paciente evaluado por signos y/o síntomas no relacionados con dicho hallazgo <sup>(1, 2)</sup>.

#### Diagnóstico diferencial, ¿cuándo iniciar la sistemática diagnóstica?, ¿cuál es el algoritmo más adecuado?

La causa más común de una masa hipofisaria es el adenoma (90% de todas las lesiones hipofisarias) <sup>(3, 4)</sup>. Sin embargo el diagnóstico diferencial es extenso:

- Adenomas Hipofisarios
- Quiste de la bolsa de Rathke
- Quiste aracnoideo
- Craneofaringioma
- Otros tumores: germinoma, glioma, meningioma, cordoma, carcinoma y metástasis.
- Inflamaciones: sarcoidosis, hipofisitis linfocitaria o granulomatosa
- Infecciones: absceso, tuberculosis, cisticercosis
- Aneurismas
- Hemorragias
- Hiperplasia

Todos los incidentalomas hipofisarios (IH) deben estudiarse.

El momento de inicio del estudio de los IH dependerá de la existencia o no de otra enfermedad de base y la necesidad de su tratamiento.

#### Evaluación en base a técnicas imagenológicas

Las técnicas por imágenes parecen ser útiles en diferenciar adenomas hipofisarios de otras patolo-

gías siendo la RM más sensible que la TC para la detección de adenomas <sup>(4)</sup>.

La RM es el procedimiento de elección debido a que tiene varias ventajas para las imágenes hipofisarias. La RM, en efecto, es más segura (no produce radiación ionizante), más fácil de realizar (no requiere la hiperextensión del cuello), alcanza excelente resolución espacial (permite cortes de 1 mm de grosor), tiene un contraste superior para tejidos blandos y provee una visión panorámica de la región selar (nervios ópticos y compartimentos intracraneales) <sup>(5)</sup>. La TC ha demostrado ser superior para detectar calcificaciones ayudando en el diagnóstico diferencial de craneofaringiomas y meningiomas <sup>(6)</sup>.

Han sido descritas características específicas de la imagen por RM que permitirían diferenciar los adenomas de otras patologías de la región selar. Los meningiomas, metástasis, craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke, quistes aracnoideos, hipofisitis, abscesos, aneurismas, hemorragia hipofisaria e hiperplasia, podrían ser diferenciados de adenomas, mientras que los germinomas, condrosarcomas, cordomas, gangliocitomas, pituitomas, melanomas y otros tumores podrían no ser diferenciados.

Por todo lo expuesto, la RM de la región selar, con y sin contraste, realizada por un radiólogo entrenado en patología hipofisaria, es el método de elección en el estudio de IH.

En esta instancia, nos encontraremos con imágenes que en el 90% de los casos serán compatibles con micro o macroadenomas. En la mayoría de las series comunicadas, los microadenomas fueron los IH más frecuentemente hallados.

Se mencionan con menor frecuencia, los quistes y la hiperplasia.

Con respecto al tamaño de los IH, sólo los quistes y microadenomas mayores de 3mm serían considerados relevantes y merecedores de evaluación <sup>(7)</sup>.



## Evaluación hormonal

### **Microadenomas:**

Los estudios en necropsias han demostrado que hasta el 50% de las lesiones son microadenomas con inmunohistoquímica positiva para prolactina (8). A su vez los prolactinomas son clínicamente los tumores hipofisarios más frecuentes.

La medición de prolactina sería el primer paso en el estudio hormonal de estas lesiones. Como estos pacientes, por definición, serían en su mayoría asintomáticos, en los casos en que la prolactinemia estuviera elevada debe completarse el estudio con dosaje de macroprolactina.

Si en el examen físico o en el interrogatorio dirigido surgieran signos sugestivos de síndrome de Cushing o acromegalia deberán descartarse estas patologías.

A tal efecto proponemos el screening con un cortisol en saliva 23 hs., como recurso de alta sensibilidad y especificidad. Cuando esta medición no estuviera disponible, el dosaje del cortisol libre urinario de 24 hs. o el test de Nugent son apropiados.

La medición de IGF-1 deberá realizarse en laboratorios con rangos propios para edad y sexo.

### **Macroadenomas**

Una vez descartada hiperfunción (hiperprolactinemia, Cushing subclínico, acromegalia) en las macrolesiones debe descartarse el hipopituitarismo de diferentes grados.

### **Hiperplasia**

Se descartará hiperplasia de tirotrópos en relación a hipotiroidismo primario con medición de TSH sérica. Durante la adolescencia y el embarazo, la hiperplasia hipofisaria es un estado transitorio y fisiológico.

### **Evaluación neurooftalmológica**

La evaluación del campo visual es necesaria sólo en aquellos tumores con expansión supraselar.

El examen neurológico debe descartar compromiso de pares craneales en aquellos pacientes portadores de lesiones que invaden los senos cavernosos.

Un examen neurológico más riguroso debe realizarse en pacientes con lesiones expansivas.

### **Conducta médica o quirúrgica, ¿existe una condición para iniciar una terapia? En caso afirmativo, ¿cuál y en qué condición?**

El IH es una enfermedad de la medicina moderna donde tanto la opinión del paciente como del médico deben ser tenidas en cuenta antes de tomar decisiones.

El nivel de ansiedad del paciente puede influir en la extensión del estudio y el tipo de tratamiento.

Los microadenomas no funcionantes tendrían un 4% de posibilidades de crecimiento<sup>(9)</sup>. Si no hubiera cambios significativos en la imagen se recomienda seguimiento de la misma durante un período de hasta cuatro años.

En los macroadenomas no funcionantes, sin alteración neurológica o visual, proponemos un estrecho seguimiento con RM cada seis meses durante el primer año y luego anualmente, ya que la posibilidad de expansión en tamaño ocurriría entre el 16 y 28% de los casos<sup>(10)</sup>. A su vez, el tamaño y las características del macroadenoma, especialmente la cercanía con el quiasma óptico, condicionarán el seguimiento y la conducta terapéutica.

Independientemente del tamaño tumoral, el potencial compromiso de la vía óptica observado durante controles periódicos propiciaría la conducta quirúrgica.

Por otra parte, en una gran lesión que cause hipopituitarismo y no amenace comprometer el campo visual, la conducta podría ser seguimiento imagenológico y sustitución hormonal.

Cuando durante la evaluación hormonal se verifica hiperfunción hipofisaria, la terapéutica depende del tipo de hipersecreción.

Para los microadenomas y macroadenomas secretores de prolactina, la conducta, salvo excepciones, será el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de Cushing subclínico asociado a IH merece un párrafo aparte. Los datos que avalan

el tratamiento quirúrgico de los pacientes con síndrome de Cushing subclínico provienen de series de pacientes portadores de incidentalomas suprarrenales. En dichos pacientes, el tratamiento lograría disminuir la presencia de factores de riesgo cardiovascular <sup>(11)</sup>. Si bien hay algunos pacientes con enfermedad de Cushing subclínica en los que se comunicó mejoría luego del tratamiento quirúrgico <sup>(12)</sup>, los datos son aún insuficientes. Por lo tanto proponemos seguimiento con controles imagenológicos y hormonales reservando el tratamiento quirúrgico sólo en aquellos pacientes en los que se produzca evolución hacia la enfermedad de Cushing manifiesta.

Con respecto a los quistes, hay consenso para adoptar una conducta no agresiva de los quistes de la bolsa de Rathke. En los casos de craneofaringio-

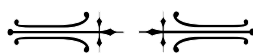
mas asintomáticos las opiniones están divididas. Mientras el tratamiento quirúrgico estaría basado en la habitual progresión tumoral, la conducta expectante también sería apropiada en aquellas lesiones que se mantuvieran estables, proponiéndose un estrecho seguimiento con RM <sup>(13)</sup>.

### Conclusiones

- Los IH son frecuentes y su curso es habitualmente benigno
- Hay un amplio espectro de conductas para su evaluación y tratamiento
- Tanto los estudios exhaustivos como las conductas puramente expectantes tienen riesgos potenciales.

### Bibliografía

1. **Valdivia López J.** Abordaje del Incidentaloma Hipofisario. *Rev Endocrinol Nut* 13:52-53, 2005
2. **Sanno N, Oyama K, Thara S y col.** A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Europ J Endocrinol* 149:123-127, 2003
3. **Molitch M.** Pituitary Incidentaloma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 26:725-740, 1997
4. **Mirlilas P, Skandalakis J.** Benign Anatomical Mistakes: incidentaloma. *AM Surg* 68:1026-1028, 2002
5. **Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A y col.** Autoimmune Hypophysitis. *Endocr Rev* 26:599-614, 2005
6. **Connors E, Penney C.** MRI in the Differential diagnosis of a sellar mass. *Clin Radiol* 58:20-31, 2003
7. **Hall W, Luciano M, Doppman J y col.** Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 120:817-820, 1994
8. **Burow G, Worzman G, Rewcastle N.** Microadenomas of pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *New Engl J Med* 304:1156-1158, 1981
9. **Feldkamp J, Santen R, Harmans F.** Incidentally discovered pituitary lesion: high frequency of macroadenomas and hormone secreting adenomas: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3625-3630, 1999
10. **Reicke M, Allolio B, Saeger W.** The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 263:2772-2776, 1990
11. **Tuchmanova L, Rossi R, Biondi B y col.** Patients with subclinical Cushing's Syndrome due to adrenal have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metabol* 87:4872-4878, 2002
12. **Contreras L, y col.** Detection of Preclinical Cushing's syndrome in overweight type 2 diabetic patients. *Medicina (Bs As)* 60:326-330, 2000
13. **Chanson P, Young J.** Pituitary Incidentaloms. *The Endocrinologist* 13:124-135, 2003.



## TIROIDES

**Coordinadora:** *Alicia Gauna*

**Panel de expertos:**

*Marcos Abalovich, Buenos Aires*

*Alicia Gauna, Buenos Aires*

*Alejandra Gerez, Córdoba*

*Silvia Gutiérrez, Buenos Aires*

*Alicia Lowenstein, Buenos Aires*

*Mirta Miras, Córdoba*

*Hugo Niepomnische, Buenos Aires*

*Ana Orlandi, Buenos Aires*

*Gustavo Ortiz, Córdoba*

*Ricardo Parma, Rosario*

*Eduardo Pusiol, Mendoza*

*Jorge Rezzónico, Mendoza*

*Marta Schnitman, Buenos Aires*

*María del Carmen Silva Croome, Buenos Aires*

---

### Mesa 1:

### Tratamiento del Bocio Nodular y Polinodular no tóxico benigno eutiroideo

---

*Alejandra Gerez, Ana Orlandi, Jorge Rezzónico, Marta Schnitman y María del Carmen Silva Croome  
(en representación del Panel de Expertos)*

#### Introducción

La patología nodular tiroidea en la población general es frecuente con una prevalencia de alrededor del 5% cuando es diagnosticada por palpación <sup>(1)</sup>. La misma detectada por ecografía aumenta de 19 a 67% <sup>(2)</sup>. Dicha prevalencia varía según el área geográfica estudiada dependiendo de la yodo suficiencia, así como de otros factores ambientales. Su frecuencia es mayor en el sexo femenino, y aumenta con la edad.

La mayoría de estos nódulos son benignos siendo la punción aspiración con aguja fina el método más sensible y específico para el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna <sup>(3)</sup>. El objetivo de este consenso es evaluar los lineamientos para el tratamiento y seguimiento de nódulos tiroideos únicos y múltiples benignos eutiroideos.

**Control, no tratamiento: indicaciones. Seguimiento clínico, laboratorio, imágenes, repunción. ¿Cuándo cambia la conducta?**

#### A) Indicaciones:

Existen controversias acerca de las ventajas del control sin tratamiento comparado con el tratamiento inhibitorio con LT<sub>4</sub> en bocios nodulares y polinodulares eutiroideos. No existe acuerdo sobre la utilidad de indicar tratamiento inhibitorio en todos los pacientes. Las evidencias de múltiples trabajos randomizados controlados y varios meta análisis, sugieren que el tratamiento con levotiroxina, para alcanzar niveles subnormales de TSH, tendría utilidad en áreas iododeficientes <sup>(4)</sup>. Contrariamente, en áreas yodosuficientes los datos son menos categóricos. Las guías de la ATA y de la AACE, am-

bos de febrero de 2006, no recomiendan el tratamiento supresivo con L-T<sub>4</sub> en forma rutinaria, argumentando que con el control sin tratamiento se obtienen similares resultados y se evitarían los efectos deletéreos de un eventual hipertiroidismo subclínico <sup>(5-6)</sup>.

Sin embargo, esto no es absoluto. Hay evidencias que avalarían la implementación del tratamiento con L-T<sub>4</sub> para intentar la reducción del tamaño nodular, prevenir su crecimiento y evitar la aparición de nuevos nódulos <sup>(7-8)</sup>.

Recomendaciones: debido a la falta de evidencias concluyentes, este panel considera que:

1) La conducta expectante (control sin tratamiento) estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Pacientes con TSH < a 0.5 ó 1 mUI/L (en disenso)
- Intolerancia o negativa del paciente a recibir hormona tiroidea
- Pacientes cardiopatas
- Nódulos autónomos con TSH normal
- Nódulos que han permanecido estables sin tratamiento durante más de 5 años <sup>(9)</sup>.

2) Conducta expectante preferencial en las siguientes situaciones:

- Incidentalomas < a 10 mm sin factores de riesgo <sup>(10)</sup>.
- Pacientes añosos

## B) Seguimiento

Este panel recomienda:

a) Control clínico cada 3-6 meses. Advertir al paciente que concurra a la consulta ante la aparición de síntomas locales (aumento del tamaño, dolor, síntomas compresivos, etc.) o ante la aparición de síntomas de disfunción o embarazo.

Remarcamos la importancia de la palpación tiroidea y del cuello para la detección y control de cambios semiológicos.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH cada 4 a 12 meses o ante la presencia de síntomas o signos de disfunción
- De acuerdo al criterio del médico tratante podría incluirse el dosaje de T<sub>4</sub> total / T<sub>4</sub> libre
- Si en la evolución la TSH se inhibe, se aconseja determinación de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> (totales o libres),
- Si en la evolución la TSH está aumentada, se aconseja determinación de T<sub>4</sub> total / T<sub>4</sub> libre.

c) Imágenes:

- Control ecográfico semestral de alta resolución los primeros 12 a 24 meses, luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja en lo posible realizarla en las mismas condiciones
- Ante una TSH inhibida solicitar captación y centellograma tiroideo
- Si hay síntomas compresivos o sospecha de compresión a estructuras vecinas solicitar Rx cuello con relleno esofágico, TAC o RNM

d) Repunción:

- En el seguimiento de patología benigna debería repetirse el procedimiento en una a dos oportunidades adicionales para confirmar el patrón citológico de benignidad
- La repunción es aconsejada ante la presencia de cambios clínicos o ecográficos sospechosos <sup>(11)</sup>, recurrencia quística <sup>(12)</sup> y/o aparición de nuevos nódulos en aquellos nódulos que tengan un tamaño que justifique el estudio citológico.

## C) ¿Cuándo cambia la conducta?

a) Ante la aparición de cambios clínicos (crecimiento, dolor, disfonía, tos permanente, adenopatías regionales, aumento de consistencia, etc.)

b) Ante la aparición de cambios ecográficos (bordes irregulares, halo incompleto, microcalcifi-

caciones, presencia de adenopatías, aparición de nuevos nódulos, etc.)

El panel recomienda que en presencia de alguno de estos cambios se solicite repetición de PAAF

Uno de los panelistas aconseja la realización de Eco Doppler Color para evaluar vascularización intranodular

Frente al hallazgo de una TSH inhibida en algún momento de la evolución, confirmar hipertiroidismo subclínico o clínico y proceder al tratamiento si corresponde.

**Tratamiento con hormona tiroidea: indicaciones, contraindicaciones, dosis, tiempo según respuestas. Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes, repunción. ¿Cuándo cambia de tratamiento?**

#### A) *Indicaciones:*

Las consideraciones en relación a la indicación o no de tratamiento inhibitorio con L-T<sub>4</sub> y las evidencias sobre la efectividad del mismo han sido ya mencionadas en el punto 1).

El panel considera que el tratamiento con hormona tiroidea debería ser preferencialmente indicado:

- En presencia de anticuerpos antitiroideos positivos
- Si la TSH está en rango normal alto
- Pacientes jóvenes sin evidencia de autonomía <sup>(13)</sup>.
- En áreas iododeficientes <sup>(4)</sup>.

#### B) *Contraindicaciones:*

- Pacientes con contraindicación cardiológica para recibir L-T<sub>4</sub> (contraindicación absoluta)
- Añosos y pacientes con osteoporosis severa (contraindicación relativa)

#### C) *Dosis:*

El panel recomienda la indicación de dosis crecientes de LT<sub>4</sub> titulada para cada paciente con el ob-

jetivo de mantener niveles de TSH entre 0.2 y 0.5 uUI/mL.

#### D) *Tiempo de tratamiento:*

La literatura aconseja que el tiempo de tratamiento no debería ser menor de seis meses ni mayor de 24 meses <sup>(14)</sup>.

Este panel considera que el mismo podría mantenerse según la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

Se considera respuesta satisfactoria a la disminución de tamaño nodular (50% o >), y/o la no aparición de nuevos nódulos. En cuanto a nódulos que permanecen estables bajo tratamiento, la opinión sobre mantener o no el tratamiento no es unánime.

#### E) *Seguimiento:*

El panel recomienda:

a) Control clínico una vez iniciado el tratamiento a los 30 - 45 días (buscar síntomas o signos de efectos adversos)

- Segundo control entre 60 y 90 días.
- Ulteriores controles cada 3 a 6 meses.

b) Laboratorio:

• Determinación de TSH y T<sub>4</sub> total / T<sub>4</sub> libre entre 45 y 120 días de inicio de tratamiento

• Si la TSH está en el rango deseado con T<sub>4</sub> normal, seguimiento cada 4 a 6 meses

• Si se debe modificar dosis de T<sub>4</sub>, volver al esquema inicial

c) Imágenes:

• Control ecográfico semestral los primeros 12 a 24 meses, luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja dentro de lo posible realizarlo en las mismas condiciones.

• En caso de producirse inhibición de TSH con bajas dosis de LT<sub>4</sub>, y ante sospecha de autonomía

pedir captación y centellograma tiroideo bajo inhibición.

d) Repunción:

Se siguen las mismas pautas del punto 1 <sup>(12)</sup>.

### F) *¿Cuándo cambia de tratamiento?*

- Ante cambio citológico a sospechoso o maligno.
- Ante aparición de intolerancia a LT4.
- Si se produce crecimiento nodular bajo tratamiento.
- Aparición de adenopatías y/o signos clínicos de sospecha de malignidad
- Ante la aparición de autonomía
- En un paciente que abandonó tratamiento y permaneció estable varios años, optar por control

### **Tratamiento quirúrgico: indicaciones, contraindicaciones, ¿tratamiento posterior con T4?**

#### **Indicaciones, dosis y tiempo.**

#### **Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes**

#### **A) Indicaciones:**

El panel recomienda en coincidencia con la literatura que la cirugía estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Cambios a citología sospechosa o maligna
- Cambios clínicos sospechosos (nódulo de crecimiento rápido, aparición de adenopatías, dureza, fijación a tejidos vecinos, compresión de vías aéreas etc.)
- Quiste recidivante
- Bocio con prolongación endotorácica demostrada por TAC sin contraste y / o RMN con contraste con gadolinio
- Razones cosméticas

- Autonomía tiroidea en nódulos mayores a 4 cm. En opinión de uno de los integrantes de la mesa, el tamaño no es criterio absoluto de cirugía ya que no invalida el uso previo de I131 y evaluar la respuesta (dado que no impide cirugía posterior)

- Eco Doppler con vascularización intranodular, descartada autonomía (en disenso).

#### **B) Contraindicaciones:**

- Riesgo quirúrgico elevado
- Negativa del paciente

En el caso de no disponer de equipo quirúrgico experimentado en cabeza y cuello, derivar al paciente a un centro especializado.

#### **C) Tratamiento posterior:**

La literatura al respecto es controvertida <sup>(15-16)</sup>.

Algunos integrantes de la mesa coinciden en el tratamiento preventivo posquirúrgico con LT4 a fin de intervenir sobre el único factor de crecimiento que a la fecha es factible controlar. Ésto no invalida que según criterio del médico tratante, con TSH normal pueda observarse. Otros panelistas no recomiendan el tratamiento sistemático con LT4 (en disenso).

El panel obviamente coincide en mantener las mismas recomendaciones del punto 1) para control posquirúrgico sin tratamiento.

En el caso de BPNNT la extensión de la cirugía marcará la necesidad de tratamiento con LT4 posterior y la dosis a administrar.

Las indicaciones, contraindicaciones, dosis y pautas de seguimiento clínico, ecográfico y de laboratorio siguen los lineamientos del punto 2.

Se agrega recomendación de control de metabolismo fosfocálcico y lesión recurrencial según normas para pacientes tiroidectomizados.

Respecto a la duración del tratamiento, el mismo se continuará en la medida que no aparezcan contraindicaciones a LT4.

**Tratamiento con yodo radioactivo: indicaciones, contraindicaciones. Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes**

**A) Indicaciones:**

En la literatura europea, el uso del Yodo radiactivo es utilizado en pacientes con bocios uni o polinodulares con y sin evidencias de autonomía<sup>(17-18)</sup>. La desventaja de este tratamiento es la imposibilidad de obtener citología e histología en bocios grandes y con prolongación endotorácica. Otra de las objeciones es que el I<sup>131</sup> actuaría en BPN sobre tejido captante y no en masas con captación ausente. Por ello se ha propuesto que el tratamiento del BPNNT con I<sup>131</sup> puede verse favorecido con la administración previa de dosis bajas de TSH humana recombinante, la cual aumenta la efectividad del mismo permitiendo disminuir la dosis de I<sup>131</sup> administrada<sup>(19)</sup>.

El panel recomienda que podría indicarse tratamiento con I<sup>131</sup> en:

- Pacientes con nódulos autónomos con TSH inhibida y con TSH dentro del rango normal. Cabe destacar que esta última situación es frecuente en algunas áreas, particularmente yodo deficientes, y no en otras. La opinión de la mesa estuvo dividida entre administrar la dosis bajo inhibición o no del parénquima sano (si prima el objetivo de eliminar focos de autonomía y no disminuir tamaño global).

- En pacientes añosos y/o con contraindicación quirúrgica.

Se aconseja realizar interconsulta previa al cardiólogo para prevención de complicaciones cardiológicas postdosis terapéutica.

En pacientes con bocios con prolongación endotorácica y/o compresión de tejidos vecinos, no hay consenso en la literatura sobre beneficios del tratamiento radiante. Uno de los integrantes del panel considera importante remarcar que la administración de I<sup>131</sup> puede aumentar el tamaño del bocio y provocar fenómenos compresivos, (especialmente si se aplica rhTSH). Si hay ese riesgo, (por ejemplo si hay compromiso traqueal) se debe internar al paciente.

Los restantes integrantes del panel no dan recomendaciones sobre este punto.

**B) Contraindicaciones:**

- Embarazo
- Lactancia

La presencia de captaciones ausentes o bajas, constituyen una limitación para la indicación del tratamiento.

**C) Seguimiento:**

En caso de que se efectúe el tratamiento con I<sup>131</sup> recomendamos:

a) Control clínico:

- Luego de finalizado el aislamiento, a las 3 semanas.

- Posteriormente, trimestral durante el 1<sup>er</sup> año.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH a los 3 a 6 meses según clínica.

- Si aparecen evidencias de hipertiroidismo autoinmune, solicitar TRAb y hormonas tiroideas<sup>(20)</sup>.

c) Imágenes:

- Ecografía a los 6 meses y según evolución posterior

- Captación y centellograma con I<sup>131</sup> de 6 a 12 meses post DT

- En BPNNT agregar TAC y/o RMN de cuello y tórax de 6 a 12 meses post DT cuando la ecografía no aporte la información suficiente (ejemplo: bocios con prolongación endotorácica)

**Reflexión final:**

En la bociogénesis están involucrados distintos mecanismos fisiopatológicos. Los tratamientos dispo-



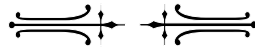
nibles para la patología nodular benigna no son etiológicos, a excepción de un porcentaje de nódulos que dependen de TSH. Es por ello que en las encuestas, la proporción de profesionales que en la práctica

optan por control, tratamiento con LT<sub>4</sub> o cirugía es similar. Pensamos que, además de las recomendaciones previas, es fundamental consensuar con el paciente cuál es el tratamiento adecuado para cada uno.

### Bibliografía

1. **Hegedus L.** Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764-1771; 2004
2. **Tan G, Gharib H.** Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 126:226-231; 1997
3. **Gharib H.** Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 69:44-49; 1994
4. **La Rosa G, Ippolito A, Lupo L, y col.** Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4385-4387; 1996
5. **Cooper D, Doherty G, Haugen B, y col.** Thyroid cancer guidelines. *Thyroid* 3-31; 2006
6. **AACE/AME guidelines.** American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12:63-102; 2006
7. **Zelmanovitz F, Genro S, Gross J.** Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3881-3885; 1998
8. **Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, y col.** Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 780-783; 1998
9. **Kuma, K, Matsuzaka F, Kobayashi A, y col.** Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 16:583; 1992
10. **Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, y col.** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941-1946; 2002
11. **Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H.** Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: Critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 15:274-278; 2005
12. **Gharib H, Goellner J, Zinsmeister A, y col.** Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 101:25-28; 1984
13. **Rezzonico J, Bossa N, Rezzonico M y col.** Evaluación ecográfica de la respuesta al tratamiento con levotiroxina sódica en mujeres adultas con bocio uninodular. Influencia de la disminución de TSH. Valor predictivo de los resultados de laboratorio y de las características nodulares. *Rev Arg Endocrinol Metab* 35:3-12; 1998
14. **Brenta G, Schnitman M, Fretes O y col,** Comparative efficacy and side effects of the treatment of euthyroid goiter with levo-thyroxine or triiodothyroacetic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5287-5292; 2003
15. **Gharib H, Mazzaferri E.** Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 128:386-394; 1998
16. **Fogelfeld L, Wiviott M, Shore-Freedman E, y col.** Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 320:835-40; 1989
17. **Hegedus L, Hansen B, Knudsen N y col.** Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 297:661-662; 1988
18. **Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, y col.**

- Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 307:828-832; 1993
19. **Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M y col.** Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2775-2780; 2005
20. **Nygaard B, Knudsen J, Hegedus L y col.** Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side effect of <sup>131</sup>I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2926-2930; 1997



## Mesa 2: Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Mirta Miras, Hugo Niepomniszczcze y Ricardo Parma (en representación del Panel de Expertos)

### Definir bajo y alto riesgo: en inicio y evolución ¿cambia?

Bajo y alto riesgo de muerte son establecidos por el TNM, estadificación utilizada por los integrantes de este consenso <sup>(1,2)</sup>.

#### CARCINOMA DE TIROIDES - TNM

T= Tumor primario

Tx: No puede ser determinado

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor menor a 2 cm limitado a la glándula tiroides

T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm de diámetro mayor, limitado a la glándula tiroides

T3: Tumor mayor de 4 cm limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima

T4a: Tumor de cualquier tamaño que invada el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente

T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx: No puede ser determinado

N0: No hay evidencia de metástasis ganglionares

N1: Metástasis ganglionares regionales

N1a: Metástasis a ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos

N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o mediastinales superiores.

M: Metástasis a distancia

Mx: No puede ser determinado

M0: No hay evidencia de metástasis

M1: Metástasis a distancia

Esta estadificación se define con la finalización del barrido postablación. Se consideran bajo riesgo de muerte a los estadios 1 y 2 y alto riesgo a los estadios 3 y 4.

#### CDT - ESTADIFICACIÓN

Menor de 45 años

Estadio I: Cualquier T Cualquier N M0

Estadio II: Cualquier T Cualquier N M1

45 años o mayores

Estadio I: T1 N0 M0

Estadio II: T2 N0 M0

Estadio III: T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Estadio IV A: T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M T2 N1b M0

T3 N1b M0

Estadio IV B: T4b Cualquier N M0

Estadio IV C: Cualquier T Cualquier N M 1

El carcinoma diferenciado tiroideo en los pacientes pediátricos tiene un comportamiento tanto más agresivo cuanto menor es la edad. Los tumores más agresivos se desarrollan hacia los 2 a 4 años de edad <sup>(3)</sup>.

Cabe remarcar que en los niños la menor edad al diagnóstico del CDT se relaciona con peor pronóstico <sup>(3)</sup>.

Debe tenerse en cuenta que esta estadificación no es absoluta y un porcentaje de los pacientes jó-

venas con bajo riesgo de muerte, obitan por la enfermedad.

Paralelamente a esto, es fundamental definir Bajo y Alto riesgo de recurrencia/persistencia.

Este consenso considera como sistema de estadiación el TNM y que el concepto de riesgo de recurrencia/persistencia debe adecuarse a la etapa de seguimiento, dado que se deben tener en cuenta otros parámetros. El grado de riesgo puede cambiar durante la evolución.

a) Hasta la ablación con  $I^{131}$  sólo cuentan las variables del tumor y del tratamiento inicial (tiroidectomía total con vaciamiento de los ganglios de la línea media - nivel VI -, Dosis Ablativa de  $I^{131}$ ).

**Bajo Riesgo: tumor < 2cm** con resección macroscópica total, sin invasión local ni vascular, sin MTS locales o a distancia y del tipo histológico de bajo riesgo (papilar clásico y folicular mínimamente invasivo)

**Riesgo Intermedio: tumor de 2-4 cm**, con invasión local microscópica o del tipo agresivo (tall cell, columnar, insular) o invasión vascular

**Alto Riesgo: tumor > 4 cm** o sin resección macroscópica completa o con invasión local o vascular o con MTS local o a distancia o del tipo histológico agresivo.

En microcarcinomas, el tamaño >0.8 cm y la invasión capsular tiroidea deben considerarse como signos de mayor riesgo.

b) Postablación, en el primer año, se tienen en cuenta otras variables: la ecografía de partes blandas de cuello, la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo y eventualmente el RCT.

El paciente de bajo riesgo de recurrencia se mantendrá como tal si la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo es < 1 ng/ml, con TgAb negativos, RCT (de realizarse), ecografía de partes blandas de cuello y clínica negativos (Este paciente puede considerarse Libre de Enfermedad demostrable, que no significa necesariamente que esté curado).

c) En el seguimiento posterior, el paciente de bajo riesgo TgAb negativo considerado Libre de Enfermedad demostrable se mantendrá en esta categoría si la tiroglobulina bajo inhibición y eventualmente bajo estímulo, son no dosables y la clínica es

negativa al igual que la ecografía de partes blandas de cuello.

Los pacientes de riesgo alto e intermedio de inicio pueden considerarse, según este consenso, con bajo riesgo de recurrencia/persistencia si en el seguimiento presentan tiroglobulinas indetectables bajo inhibición y estímulo (con TSHrh o TSH endógena mayor de 30, valor convencionalmente aceptado con suspensión de hormonoterapia), RCT, TgAb, ecografía de partes blandas de cuello y clínica negativas.

Uno de los panelistas considera que este último RCT debe ser post DT y ser negativo.

### ¿Solicitar RCT y Tg bajo estímulo o sólo Tg bajo estímulo?

Para analizar su empleo, los RCT podrían ser divididos en:

A) diagnósticos (RCTdx):

- 1) preablación
- 2) durante el seguimiento

B) post altas dosis (RCTDT):

- 1) ablativas
- 2) terapéuticas

#### A) 1- RCTdx preablación:

Dada la escasa sensibilidad de los RCT efectuados con dosis trazadoras (2 a 5 mCi) de  $I^{131}$  y al temor al "atontamiento" que éstas puedan producir, tanto los consensos americanos como europeos<sup>(1, 4, 5)</sup> proponen evitarlos en pacientes de bajo riesgo con TgAb negativos, porque luego de la tiroidectomía por un cirujano entrenado, la captación en lecho es generalmente <2%<sup>(5, 6)</sup>. En tanto, las guías del consenso de la ATA 2006 para manejo de pacientes con nódulos y CDT<sup>(1)</sup> establecen que la captación y el centellograma pueden ser útiles cuando:

a) La extensión del remanente no puede ser exactamente establecida por el parte quirúrgico y/o ecografía (máxime con las limitaciones que ésta posee en esta etapa)

b) El resultado puede alterar la decisión de tratar o no tratar

c) La captación puede contribuir a establecer la actividad de  $I^{131}$  a ser administrada.

Si se hace RCTdx, el mismo debe realizarse con baja dosis de  $I^{131}$  (1-3 mCi).

En la experiencia de los panelistas, esta práctica efectuada con 100 a 500 uCi  $I^{131}$  permitió detectar grandes remanentes, indicar vaciamientos ganglionares y emplear corticoterapia previa a ciertas dosis ablativas, sin que se haya observado "atontamiento" en ninguna ocasión.

### A) 2- RCTdx durante el seguimiento:

Se definen tres posturas:

1) la convencional, que es seguimiento con Tg y RTCdx

2) Hay francas evidencias de que después del primer RCT postablación sin captación fuera del lecho, los pacientes de bajo riesgo TgAb negativos, clínicamente libres de enfermedad y con Tg TSH estimulada y eco cervical negativas, no requieren RCTdx. durante el seguimiento

En los pacientes de mediano o alto riesgo, las Guías de la ATA 2006 <sup>(1)</sup> consideran que el RCTdx a los 6-12 meses de la ablación puede ser de valor en el seguimiento de estos pacientes, pero deben ser hechos con bajas dosis de  $I^{131}$  o  $I^{123}$ .

Cabe remarcar que un RCTdx (-) puede positivizarse post altas DT de  $I^{131}$

3) la postura de uno de los panelistas es realizar solamente rastreo postdosis "diagnóstica/terapéutica" con 30 mCi en pacientes de bajo riesgo y con 100-200 mCi en mediano y alto riesgo evitando los RCT de bajas dosis.

### B) RCT DT

Debe realizarse siempre.

1) Existe unanimidad en considerar que el RCT postdosis ablativa es un parámetro fundamental para establecer la estadificación y riesgo de un paciente y en ciertos casos también para decidir una conducta complementaria

2) Similar utilidad poseen los RCT post DT que deben ser suministradas, en lo posible, sin RCTdx previo.

Este consenso considera:

- No realizar RCT en forma sistemática predosis ablativa

- Efectuar captación en cuello predosis ablativa con 100 a 500 uCi de  $I^{131}$  en los casos en que la extensión del remanente no puede ser exactamente establecida, el resultado determine la decisión de tratar, la captación pueda contribuir a establecer la actividad de  $I^{131}$  a ser administrada y opcionalmente en el resto de los casos.

En pacientes de bajo riesgo TgAb (-) en los que no se demostró captación fuera del lecho en RCT postablación y que a los 6-12 meses del tratamiento inicial presentan:

- a) ausencia de enfermedad clínicamente detectable
- b) ecografía cervical normal
- c) Tg con TSH estimulada indetectable

Se puede prescindir del RCT con dosis trazadoras durante el seguimiento. El mismo debe hacerse con determinaciones de Tg con TSH estimulada por un período que puede no superar los 2 años, siempre y cuando los anticuerpos sean negativos y no haya evidencia de enfermedad. Las ecografías anuales y la tiroglobulina bajo inhibición semestral - anual serán realizados de por vida. Luego de los primeros cinco años de seguimiento, la frecuencia puede espaciarse.

Uno de los panelistas realiza un RCT con 30 mCi de  $I^{131}$  a los 6 meses postablación y si es negativo junto con tiroglobulina bajo estímulo no dosable y anticuerpos negativos, continúa el seguimiento con tiroglobulina bajo inhibición y palpación de cuello.

El RCTdx durante el seguimiento puede ser de cierta utilidad en pacientes:

- a) Con Tg negativa y con anticuerpos positivos
- b) Con grandes restos post- Cx que dificultan la interpretación del 1° RCT
- c) Con riesgo intermedio o alto\*

\* Se deberá evaluar el riesgo/beneficio del eventual atontamiento y según el nivel de Tg y el tiem-

po transcurrido desde el tratamiento inicial, las posibles ventajas de recurrir a un RCT DT. Por ejemplo, con la aparición de Tg detectables bajo inhibición de TSH y estudios por imágenes negativos, se plantea efectuar dosis terapéutica con 100-200 mCi de I<sup>131</sup> y Rastreo postdosis.

### ¿Qué consideramos Tg elevada con y sin estímulo? ¿Esto depende del tiempo de cirugía?

Las guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea<sup>(7)</sup> para pacientes TgAb negativos establece que no existe “rango normal” de Tg sérica para un paciente tiroidectomizado. Los pacientes completamente atireóticos no deben presentar Tg detectable en suero, incluso si la TSH está elevada.

Cuando hay tejido tiroideo diferenciado se produce un aumento > de 5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión con LT<sup>4</sup>, luego del estímulo con TSH (endógena o TSHrh). Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena siguiendo a la suspensión de la hormona tiroidea<sup>(7)</sup>.

Por “detectable” debe entenderse: superior a la sensibilidad funcional del método.

Dado que existe unanimidad en considerar que se debe trabajar con modernos ensayos inmunométricos con una sensibilidad funcional < 1 ng/ml, la mayoría de los investigadores trabaja con este límite de corte para considerar a una Tg “detectable”.

A los fines comparativos siempre se deberá tener en cuenta con qué nivel de TSH y mantenido durante cuánto tiempo fueron obtenidas las muestras en las que se medirá Tg.

O sea, que a los fines de seguimiento sólo podrán ser comparadas entre sí las Tg obtenidas con TSH suprimida o elevada.

Con estas pautas podemos considerar niveles de corte de Tg dependiendo del tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, porque los mismos pueden diferir en relación con esta variable. En pacientes con completa resección tumoral, ausencia de captación fuera del lecho en el RCT postdosis ablativa y ecografía cervical normal, una Tg efectuada aproximadamente a los 3 meses del trata-

miento inicial, que resulte indetectable, es una fuerte evidencia de “paciente libre de enfermedad” y supone en general un excelente pronóstico. Esta situación representa más del 80% de la población con CDT. En cambio, valores elevados de Tg a los 3 meses tienen escasa especificidad como marcador tumoral, ya que pueden estar relacionados con enfermedad persistente o con residuos post Cx que sufrirán una lenta destrucción, sin otro tratamiento, en los 2/3 de los pacientes<sup>(8)</sup>. El 38% de los pacientes referidos por Baudin<sup>(9)</sup> evaluados a los 6-12 meses del tratamiento inicial tuvieron Tg estimulada >1 ng/ml y presentaron curvas descendentes de Tg. Una curva creciente, en cambio, tuvo un VPP de persistencia de la enfermedad del 83%.

En lo que respecta a Tg-TSH estimulada, ya sea mediante suspensión de hormona tiroidea o TSHrh es necesaria su investigación, porque la Tg-TSH suprimida tiene una tasa de falsos negativos del 20% en pacientes con adenopatías y del 5% en pacientes con metástasis a distancia con radiología normal.

Para la mayoría de los autores europeos el nivel de corte de Tg-TSH estimulada en la evaluación a los 6-12 meses del tratamiento inicial es de 1 ng/ml mientras que en el Consenso americano de 2003<sup>(5)</sup> se adoptó un nivel de corte de 2 ng/ml porque consideraron que con este valor fueron capaces de identificar más del 90% de las metástasis ocurridas entre los 1028 pacientes reunidos en 8 trabajos.

Este consenso considera conveniente en pacientes de bajo riesgo:

- No evaluar Tg-TSH estimulada antes del año o, de hacerlo, ser cauto en su interpretación dado su pobre valor pronóstico predictivo positivo.

- No suministrar nuevas DT hasta no descartar un descenso espontáneo de Tg.

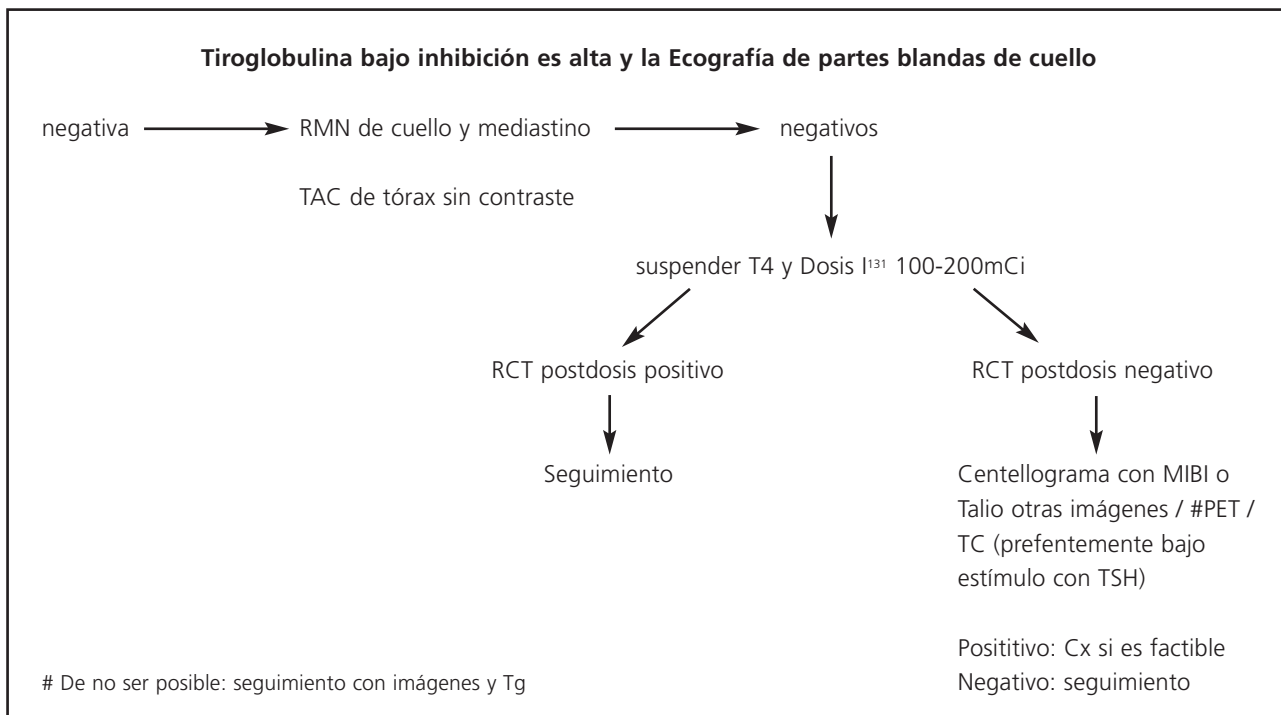
Respecto a la Tg-TSH inhibida, independiente de alto y bajo riesgo, este consenso considera, dada su alta especificidad como marcador de persistencia o recurrencia de enfermedad, que toda tiroglobulina detectable después del año de seguimiento debe considerarse elevada y amerita mayor evaluación.

Nuestro consenso considera como nivel de corte una tiroglobulina indetectable bajo inhibición y menor de 2 ng/ml bajo estímulo, con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

**Conducta:** a- si Tg es alta bajo inhibición;  
b- si Tg bajo estímulo es elevada y el RCT negativo

a. Este consenso considera que durante el segui-

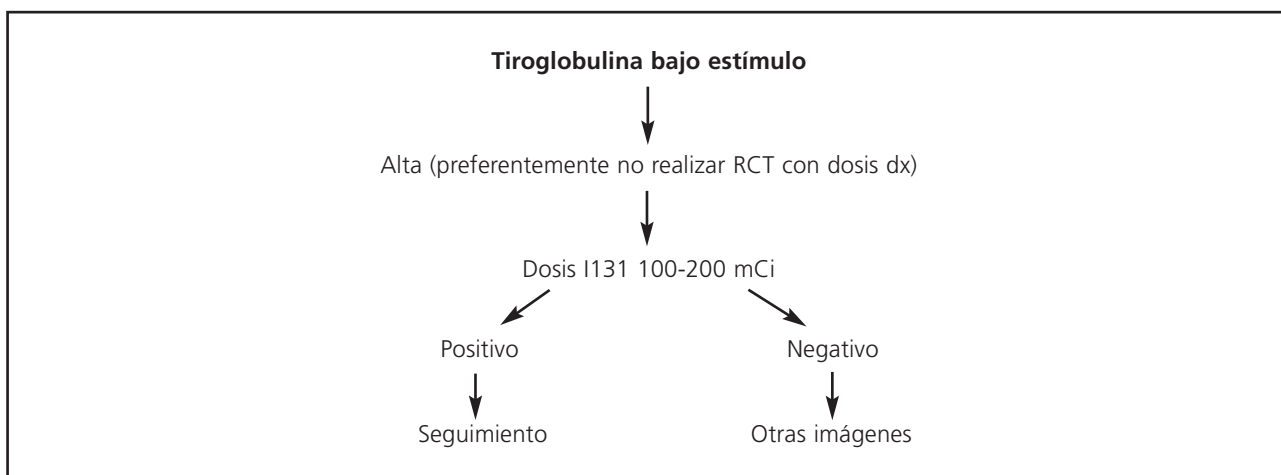
miento, si la tiroglobulina bajo inhibición es alta, conforme al resultado de la ecografía de partes blandas de cuello <sup>(10)</sup> se definirá si se efectúa cirugía <sup>(11)</sup> o si hay que continuar el estudio de localización:



Este consenso considera que si:

b. Tiroglobulina bajo inhibición es no dosable en el primer control postablación y la Ecografía

negativa y el paciente está en etapa de seguimiento bajo estímulo, este valor definirá la conducta a seguir:





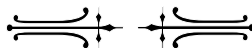
En cualquiera de estas situaciones (a o b) si la ecografía es positiva, realizar PAAF y de confirmarse MTS evaluar factibilidad quirúrgica.

Este consenso considera que, para validar sus

recomendaciones, es necesario que los dosajes de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina sean realizados con metodología ultrasensible y que la ultrasonografía sea de alta resolución.

### Bibliografía

1. **Cooper D, Doherty G, Haugen B y col.** Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 16:109-141, 2006
2. **Besic N, Zgajnar J, Hocevar M y col.** Is patients' age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system? *Thyroid* 15:439-448, 2005
3. **Novelli J, Sánchez A.** Seguimiento en el cáncer de tiroides. UNR Editora. Rosario. 2005
4. **Schlumberger M, Berg G, Cohen O y col.** Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 150:105-112, 2004
5. **Mazzaferrri E, Robbins R, Spencer C y col.** A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1433-1441, 2003
6. **Wartofsky L.** and the rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group, Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 12:583-590, 2002
7. **Bergoglio L, Mestman J.** Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. The National Academy of Clinical Biochemistry. Presentación de la edición en español. *Rev Arg Endocrinol Metab* 42:130, 2005
8. **Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W y col.** Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 151:539-548, 2004
9. **Baudin E, Do Cao C, Cailleux A y col.** Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1107-1111, 2003
10. **Stulakjm J, Grant C, Farley D y col.** Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer *Arch Surg* 141:489 496, 2006
11. **Watkinson J, Franklyn J, Olliff J.** Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:187-194, 2006



### Mesa 3: Carcinoma Medular de Tiroides

Marcos Abalovich, Alicia Lowenstein, Gustavo Ortiz y Eduardo Pusiol (en representación del Panel de Expertos)

#### Introducción

Los integrantes de esta mesa han utilizado las recomendaciones de la US Preventive Services Task Force (USPSTF), reflejando la fuerza de la recomendación y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos riesgo) según la medicina basada en la evidencia <sup>(1)</sup>:

A: Se recomienda claramente: La recomendación se basa en buena evidencia que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan ampliamente a los riesgos.

B: Se recomienda: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan a los riesgos.

C: Se recomienda: La recomendación está basada en la opinión del experto.

D: Se recomienda en contra: La recomendación está basada en la opinión del experto.

E: Se recomienda en contra: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida es ineficaz o que los riesgos superan a los beneficios.

F: Se recomienda claramente en contra: La recomendación está basada en buena evidencia que la medida no mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los riesgos superan ampliamente a los beneficios.

G: No se recomienda ni a favor ni en contra: Se concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de la intervención. No existe evidencia que la intervención es ineficaz, o

de calidad insuficiente, o conflictiva y que el balance entre los riesgos y los beneficios no se puede determinar.

#### En nódulo tiroideo sin antecedentes familiares:

- a) ¿cuándo solicitar inmunomarcación con calcitonina en la PAAF?,
- b) ¿cuándo dosar calcitonina sérica?

#### Evidencia

a. La punción con aguja fina (PAF) ha mostrado ser en general poco sensible para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudios de *screening* en nódulos, revelaron que la PAF fue efectiva sólo entre el 15,3% y el 45,5% de los pacientes que resultaron tener CMT <sup>(2-6)</sup>. Sin embargo, más recientemente Bugalho y col. <sup>(7)</sup> y Thien-Chun <sup>(8)</sup> analizaron retrospectivamente individuos operados por CMT, y demostraron diagnóstico por PAF en el 74,5% y 82,4% de los mismos respectivamente. Frente a este panorama, surge la pregunta si la inmunomarcación para CT puede ser útil y en qué circunstancias para mejorar la efectividad de la PAF.

Debería indicarse inmunomarcación para CT para confirmar el diagnóstico de CMT, en citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado. También en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos de sospecha de CMT. Puede realizarse en extendidos, como también en material de coágulos, este último se incluye en parafina, mejorando la calidad del material.

Si bien la inmunohistoquímica para CT es altamente sensible y específica, existe un 23% de CMT en donde la misma es débil o "borderline" y definir el diagnóstico puede ser dificultoso. El CMT de estas características puede estar asociado a desdiferenciación y peor pronóstico.

### Recomendación

La inmunomarcación para CT en la PAF no debe realizarse rutinariamente. Dado el bajo porcentaje de sensibilidad de la PAF en el diagnóstico de CMT, podría ser útil para confirmar el diagnóstico y en casos de sospecha de CMT por una punción dudosa, y cuando las determinaciones en sangre de CT basal o estimulada no puedan realizarse o fueron datos indeterminados. (Recomendación C).

### Evidencia

b. Utilizada como *screening* en pacientes con patología nodular con la intención de lograr un diagnóstico precoz de CMT, la CT se halló elevada, por encima de 10 pg/mL, 14 pg /mL o 20 pg/mL de acuerdo al corte utilizado por los diversos autores, en el 0.4 al 3.9% de los 1385 a 10864 pacientes con nódulos tiroideos evaluados <sup>(2-6)</sup>.

En los pacientes con calcitonina elevada pero menor a 100pg/mL los autores realizan habitualmente un test de estímulo (pentagastrina fue el más usualmente empleado) para confirmar hiperrespuesta (la respuesta normal no debería superar los 30ng/mL; un valor mayor de 100pg/mL sugiere fuertemente CMT pero picos entre 30 y 100 pg/mL no permiten descartarlo) <sup>(3-6)</sup>.

El *screening* de CT permitió el diagnóstico de CMT, confirmado histológicamente, en el 0.3 al 1.4% de los casos.

Cuando se comparó el valor de la medición rutinaria de CT vs. la PAF, el diagnóstico de CMT se confirmó en el 41.1% al 100% <sup>(2,3,6)</sup> de los pacientes con CT elevada basal o estimulada vs. el 15.3% a 45.5% de los diagnosticados por PAF <sup>(2-4, 6)</sup>.

La medición de CT basal y estimulada tiene más alta sensibilidad que la PAF para el diagnóstico del CMT.

Cuando Elisei y col. <sup>(6)</sup> compararon los pacientes diagnosticados por *screening* de CT (grupo 1) vs. los que se diagnosticaron por cirugía o PAF (grupo 2), observaron en el grupo 1: a) el estadio de la enfermedad era significativamente menos avanzado (Estadio I 18% vs. 0% en el grupo 2; Estadio IV 2.3% vs. 15.5% en el Grupo 2; p=0.0004), b) El 18.1% de los pacientes en los que se halló CMT, tenían nódulos

los <1 cm descubiertos por ecografía vs. 0% en el grupo 2, c) CT indetectable a 2 ó 3 meses de la Cirugía en el 66% de los pacientes vs. el grupo 2 en el que la CT era detectable en todos excepto en uno (p<0.0001), d) La mortalidad fue menor (4.5%) en el grupo 1 vs. el grupo 2 donde existían 69.6% de fallecidos.

Vierhapper y col. <sup>(4)</sup> coinciden en el frecuente hallazgo de estadios tempranos en pacientes diagnosticados por *screening* (T1 o T2 en 11 de 13 pacientes) y en el 26.3% eran nódulos ecográficos <1cm. Luego de la CX, 24/32 (75%) tenían CT estimulada <10 pg/ml, 14 de ellos con CT<1 pg/ml. Nicolli <sup>(3)</sup> también observó que 8/14 pacientes con CMT diagnosticados por *screening* de CT tenían microcarcinomas.

### Inconvenientes de la medición rutinaria de CT en pacientes con nódulos:

Falsos positivos: Algunos autores no los encuentran <sup>(2,6)</sup> y los que los describen lo hallan entre el 41.7 % y 81.5% <sup>(3-5)</sup>. Pero el 33 al 40 % de esos falsos positivos correspondía a otros carcinomas <sup>(3, 5)</sup> y un porcentaje significativo a hiperplasia de células C, cuyo significado como potencial fuente de CMT no está totalmente aclarado, con lo cual podríamos señalar que sólo un 20% aproximadamente podría tener cirugías no justificadas (enfermedad tiroidea autoinmune, adenoma folicular, tumores neuroendócrinos, insuficiencia renal, etc.) <sup>(3)</sup>. La realización de tests de estímulo permitiría disminuir el porcentaje de falsos positivos

Costo-beneficio: El valor de la medición de CT sérica en EE.UU. y Europa oscila entre 35 y 100 dólares dependiendo del país que se trate. Si consideramos la incidencia hallada por Elisei <sup>(6)</sup> de 1 CMT cada 250 nódulos, el gasto estimado al valor en Italia de 50 dólares por ensayo, sería de 12.500 dólares para diagnosticar un CMT. En Argentina, donde el valor de CT es de aproximadamente \$30 (10 USD), el costo total para diagnosticar un paciente con CMT se estima en \$7.500 (2.500 USD).

Pero ¿qué gasto implicaría el mismo paciente al cual se le diagnostica el CMT en estadios más avanzados, se le realizan varias cirugías, estudios de la-

boratorio e imágenes de por vida por lo menos anualmente?

### Recomendación

Si pudiéramos prescindir de los costos de la medición de CT, probablemente elevados para nuestro medio, el *screening* de CT en patología nodular tiroidea podría ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz del CMT esporádico, permitiendo su reconocimiento en estadios tempranos aún en etapa de microcarcinoma, su tratamiento quirúrgico adecuado y un cambio en el pronóstico de la enfermedad aumentando el porcentaje de curación clínica y bioquímica. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan tests dinámicos para aumentar la especificidad de la CT basal y algunos de ellos como el de pentagastrina no se hallan disponibles. Asimismo, el tema costo-beneficio no está resuelto.

Este panel no puede recomendar a favor o en contra de la medición rutinaria de CT en patología nodular tiroidea (Recomendación D). Sin embargo, resulta útil realizar el dosaje de CT en casos de citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado, en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos sospechosos de CMT y cuando exista citología positiva para CMT, con el fin de confirmar el diagnóstico que brinda la PAF. (Recomendación B).

**En el seguimiento: a) ¿cuál es el valor de calcitonina basal indicativo de MTS en el primer año postcirugía y posterior a éste? b) Importancia del dosaje de CEA. c) Indicaciones del test de pentagastrina y/o gluconato de calcio.**

### Evidencia

a) Sobre 226 pacientes con CMT a los que se evaluó CT basal dentro de los 6 meses previos a su tiroidectomía total (con linfadenectomía del compartimiento central y bilateral en la mayoría de los casos) se observó que los niveles de CT prequirúrgicos correlacionaban significativamente con el tamaño del tumor (<de 100 pg/ml con media de 3

mm vs > de 100 pg/ml con media de 20 mm) y con el hallazgo de metástasis a distancia (<1000 pg/ml: 3.3% de MTS vs >1000 pg/ml: 10.5%). Niveles de CT prequirúrgicos <50 pg/ml son predictivos de normalización postoperatoria (97.8% de los casos). Niveles > 50 pg/ml no impiden la posibilidad de normalización posquirúrgica pues el 41.7% pudo normalizarlos. Cuando son >4000 pg/ml ningún paciente normaliza la CT post Cx. <sup>(9)</sup>.

Niveles de CT basal levemente elevados de 10 a 40 pg/ml pueden asociarse con metástasis ganglionares, mientras que niveles de 150 a 400 pg/ml serían indicativos de metástasis a distancia <sup>(10)</sup>.

Respecto de la CT basal posquirúrgica ella no debería pedirse antes de las 6 semanas (idealmente a los 2 ó 3 meses) por su lenta depuración. Un valor basal mayor de 10 pg/ml en ese lapso indica persistencia de enfermedad.

Existen pacientes (3.3%) con adecuada cirugía tiroidea y ganglionar en quienes la CT evidenciaba criterio de curación posquirúrgico y sin embargo mostraron elevación más allá de los 6 meses (media 3.2±2.2 años) indicando recurrencia de la enfermedad <sup>(11)</sup>.

Algunos autores le dan importancia al tiempo de duplicación de la CT posquirúrgica como pronóstico de sobrevida. Cuando es <6 meses la sobrevida es del 25% a los 5 años y 8% a los 10 años; cuando es de 6 meses a 2 años la sobrevida es 92% a los 5 años y 37% a los 10 años y si es >2 años el tiempo de duplicación, el 100% estaba vivo a los 25 años <sup>(12)</sup>.

b) El antígeno CEA es un marcador pronóstico para el seguimiento del CMT. Altas concentraciones de CEA o que se incrementen rápidamente con el tiempo, indican desdiferenciación de la enfermedad <sup>(12, 13)</sup>.

c) El test de pentagastrina (PG) fue el más frecuentemente utilizado, pero en muchos países, como Argentina, ya no es accesible por haberse discontinuado la producción de PG a nivel internacional. El test de gluconato de Calcio, aunque accesible es menos sensible, y es el que se utiliza actualmente para el diagnóstico y seguimiento de CMT

Su uso en el seguimiento es útil cuando la CT es <10 pg/ml con el fin de confirmar que los valores no pican luego del estímulo. Pacientes con CT estimulada <10 pg/ml pueden considerarse portadores

de "cura bioquímica" y son los que tienen mayor probabilidad de estar libres de enfermedad. Sin embargo, un 3.3% a un 5% de dichos pacientes pueden recaer a mediano plazo <sup>(9, 14)</sup>.

### Recomendación

Previo a cirugía un valor de CT basal <50 pg/ml es predictivo de normalización luego de una adecuada cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomías central y bilateral) en el 98 % de los casos. Un nivel >150 pg/ml podría ser indicativo de metástasis a distancia. (Recomendación B)

Luego de la cirugía, la CT basal y el CEA deben ser medidos, preferentemente: a los 2 ó 3 meses, cada 6 meses los primeros 2 años y luego anualmente.

Si la CT es >10 pg/ml se considerará persistencia o recurrencia de la enfermedad; si además el CEA es elevado o en crecimiento ello indica mal pronóstico. Si la CT es <10 pg/ml, debe ineludiblemente realizarse una prueba de estímulo de CT con pentagastrina o gluconato de Ca para confirmar la "cura bioquímica". (Recomendación B)

**Estudios por imagen: a) cuando la calcitonina está elevada (basal o estimulada). ¿En qué orden?**  
b) Si la calcitonina está normal (basal y estimulada), ¿se realiza algún estudio por imagen?

### Evidencia

a) La hipercalcitoninemia posquirúrgica indica actividad tumoral. Su causa más frecuente es la cirugía incompleta con la habitual persistencia de adenopatías no resecaadas en cuello y/o mediastino. Otra posibilidad es la recidiva tumoral luego de cirugía exitosa y metástasis a distancia descritas en el 5% de los casos. Para la investigación de la hipercalcitoninemia posquirúrgica debe recurrirse a imágenes.

### Procedimientos de uso rutinario

1) Ecografía de cuello: En manos expertas y con un equipo adecuado es muy útil para detectar tan-

to masa persistente o recidivada como adenopatías. Los ganglios sospechosos son en general >1,5 cm, con desplazamiento de la grasa, microcalcificaciones, degeneración quística y vascularización predominantemente periférica. En caso de formaciones sospechosas, estaría indicada la PAF ecoguiada con eventual medición de CT en lavado de la aguja o inmunomarcación.

2) Resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computada (TAC): En cuello, son menos útiles que la ecografía. Adquieren mayor relevancia para la investigación de adenopatías mediastinales y de metástasis a distancia. La sensibilidad y especificidad se ha estimado en 82% y 67% para la RMN, siendo inferior para la TAC <sup>(15)</sup>. En tórax la TAC puede tener ventajas sobre la RMN en la demostración de imágenes parenquimatosas y en abdomen ambas son utilizables.

3) Ecografía de abdomen: es un método accesible especialmente útil para investigar compromiso hepático.

4) Centellograma óseo: Se emplea habitualmente para descartar metástasis óseas.

### Procedimientos radioisotópicos de uso no rutinario:

- Octreoscan: Utiliza un análogo de somatostatina, el octreotide, unido químicamente a un radioisótopo emisor gamma, el In<sup>111</sup>, y es capaz de obtener imágenes de la distribución de receptores de somatostatina en el organismo con imágenes a la 4 y 24 hs, idealmente asociadas a imágenes tomográficas (SPECT).

Si bien trabajos iniciales <sup>(16)</sup> señalaban muy baja sensibilidad del 30 al 50%, experiencias más recientes han permitido elevarla hasta un 75% con especificidad del 80% <sup>(17)</sup>. Su principal limitación es el tamaño tumoral mínimo detectable de aproximadamente 1 cm. Se lo puede utilizar como herramienta terapéutica.

- DMSA Pentavalente (DMSA-V): Marcado con Tc<sup>99m</sup> tiene afinidad con tumores de estirpe neuroendocrina. Se realiza el barrido a las 3 horas. Si

bien algunos trabajos señalaban alta sensibilidad en MTS óseas, de tejidos blandos y en pulmón <sup>(18)</sup>, otros no pudieron confirmarlo <sup>(16)</sup>. Su sensibilidad promedio se ha estimado de 50-60% y su especificidad del 78% <sup>(19)</sup>.

- Fluor-desoxiglucosa (F<sup>18</sup>-FDG) con Centellografía tomográfica por emisión de positrones (PET), refleja el metabolismo celular de la glucosa. Se obtienen imágenes entre 30 y 60 minutos de la inyección del radionucleido.

Su sensibilidad se calcula de 78% y su especificidad de 79% <sup>(15)</sup>, aunque trabajos más recientes refieren porcentajes aún más altos <sup>(20)</sup>.

Nuevos trazadores como el F<sup>18</sup>-DOPA podría aumentar su sensibilidad y especificidad especialmente para detectar formaciones ocultas.

- I<sup>131</sup>-MIBG: Ha mostrado baja sensibilidad de detección <sup>(21)</sup>. Su utilidad terapéutica es también pobre.

- Anti CEA: Marcados con Tc<sup>99</sup>, In<sup>111</sup> o I<sup>131</sup>, podrían identificar sitios de actividad tumoral. En un estudio sobre 26 pacientes (10 con enfermedad conocida y 14 con enfermedad oculta), todos con CEA elevado en plasma, el barrido con anti CEA mostró sensibilidad de detección similar al Octreoscan en enfermedad oculta, pero fue mayor (86%) en los casos de enfermedad conocida especialmente cuando ella era rápidamente progresiva o agresiva con mayor desdiferenciación <sup>(22)</sup>.

#### **Procedimientos No-Radioisotópicos no rutinarios <sup>(23)</sup>:**

- Laparoscopia hepática
- Cateterismo venoso selectivo con medición de CT

#### **Recomendación**

a) Si pudiéramos disponer para el seguimiento del CMT de un radionucleido tan accesible, sensible y específico como lo es el I<sup>131</sup> para el carcinoma diferenciado, un barrido corporal total mediante técnicas radioisotópicas sería de elección por

permitir identificar sitios de acumulación anormal del nucleído y poder realizar luego sobre esas áreas otros estudios de imágenes como ecografías, TAC o RMN tendientes a determinar la jerarquía anatómica de los sitios captantes. Lamentablemente, al no tener un marcador tan sensible como el I<sup>131</sup> y los costos ser elevados, creemos que la secuencia de estudios a realizar según su accesibilidad sería:

1) Descartar enfermedad residual o recidiva en cuello y mediastino mediante Ecografía de cuello, a través de un profesional experto y con un equipo de alta resolución, y mediante RMN de cuello y mediastino.

2) Si la localización cérvico-mediastinal se ha descartado y la cirugía inicial es considerada adecuada, deberá comenzarse la búsqueda de MTS a distancia mediante TAC helicoidal de tórax, Ecografía, RMN o TAC de abdomen y Centellograma óseo.

3) Si ello resulta negativo, deberá recurrirse a los estudios radioisotópicos. Creemos, de acuerdo a la evidencia existente, que el PET - F<sup>18</sup>DG y el octreótido, en ese orden, serían los que nos podrían ofrecer mejores resultados. EL DMSA-V, si bien es más accesible, parece tener menor sensibilidad que los anteriores aunque los resultados son variables. El MIBG-I<sup>131</sup> tiene poca sensibilidad pero podría utilizarse en caso de no disponerse de los anteriores. Para tumores poco diferenciados, la posibilidad de la utilización de anticuerpos anti CEA es a tener en cuenta como perspectiva futura. (Recomendación C)

b) En caso de pacientes con CT basal y estimulada negativa: si el CEA es también negativo, no consideramos necesario la realización de imágenes, solo el seguimiento bioquímico. Podría considerarse eventualmente la realización de una ecografía de cuello. (Recomendación C).

**Estudios genéticos, a) Si se descartaron en línea germinal las mutaciones más frecuentes, ¿se considera esporádico?, ¿o requiere estudio genético del tumor para determinar mutación y luego descarte de la misma en línea germinal?**



**b) En un paciente con MEN o no descartado: ¿cada cuánto solicitar control para descartar asociación con feocromocitoma y/o hiperparatiroidismo? ¿Qué estudios utilizar?**

### Evidencia

a) Se estima que un 5 a 10% de los pacientes con aparente CMT esporádico puede tener mutaciones en la línea germinal y consecuentemente CMT familiar. Ello puede deberse a mutaciones “de novo”, o de baja penetrancia o antecedentes familiares poco claros. Por lo tanto, existe consenso en la necesidad de explorar en sangre periférica las mutaciones del protooncogen RET<sup>(23)</sup>. El estudio debe abarcar inicialmente las mutaciones más frecuentes: exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, aunque en nuestro medio, las mutaciones 10, 11 y 16 son las usualmente investigadas. Si este estudio da negativo, la posibilidad que se trate de un CMT familiar se considera <1%<sup>(24)</sup>. Se ha recomendado secuenciar los exones restantes en caso de persistir la sospecha<sup>(25)</sup>.

Si no se dispone de un laboratorio de Biología Molecular de investigación para este último estudio y si hay sospecha de que el caso aparentemente esporádico fuera familiar (edad joven al diagnóstico, multifocalidad y bilateralidad, hiperplasia de células C) puede efectuarse un test de pentagastrina o calcio como *screening* familiar. La investigación de mutaciones somáticas en la pieza tumoral se ha descrito en los codones 883, 768 y 918, siendo esta última indicadora de mal pronóstico, pero no aporta al diagnóstico.

### Recomendación

a) Frente a un paciente con un aparente CMT esporádico por no tener antecedentes familiares que sugieran MEN 2, recomendamos inicialmente investigar las mutaciones más frecuentes del protooncogen RET (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) por cuanto un 5-10 % de dichos pacientes pueden tener mutaciones en la línea germinal. Descartadas dichas mutaciones, se puede afirmar que el paciente tiene CMT esporádico con un 99% de confianza. Sólo recomendamos realizar la evaluación del resto de los exones en caso de que existan fuertes elementos de sospecha de CMT familiar. (Recomendación B)

No recomendamos para uso clínico la búsqueda de mutaciones somáticas en la pieza tumoral. (Recomendación E)

### Evidencia

b) El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse periódicamente en casos de MEN 2 pues dichas entidades pueden presentarse en un 10-50% y 10-25% respectivamente en los pacientes con MEN 2, años después del diagnóstico de CMT.<sup>(23, 26)</sup>

### Recomendación

El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse anualmente con mediciones de catecolaminas urinarias, calcio iónico y/o PTH respectivamente a los portadores de las mutaciones correspondientes. (Recomendación C)

### Bibliografía

1. Surks M, Ortiz E. y col. Subclinical thyroid disease: scientific review guidelines for diagnosis and management. JAMA 291(2), 2004
2. Pacini F, Fontanelli M. y col. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 78:826-829, 1994
3. Nicolli P, Wion-Barbot N. y col. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. J Clin Endocrinol Metab 82:328-341, 1997
4. Vierhapper H, Niederle B y col. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. Thyroid 15:1267-1272, 2005
5. Hahm J, Myung-Shik L. y col. Routine measure-



- ment of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73-80, 2001
6. **Elisei R, Bottichi V. y col.** Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89:163-168, 2004
  7. **Bugalho M, Santos J. y col.** Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 91:56-60, 2005
  8. **Tien-Chun Chang, Shih-Lu W. y col.** Medullary thyroid carcinoma. Pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationships of cytomorphology to RET proto-oncogen mutations. *Acta Cytol* 49:477-482, 2005
  9. **Cohen R, Campos J. y col.** Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85:919-921, 2002.
  10. **Machens A, Schneyer U. y col.** Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2029-2034, 2005
  11. **Franc S, Niccoli-Sire P. y col.** Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 55:403-409, 2001
  12. **Barbet J, Campion L. y col.** Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6077-6084, 2005
  13. **Mendelsohn G, Wells S. y col.** Relationship of carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 54:657-662, 1984
  14. **Kebebew E, Ituarte A. y col.** Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139-1148, 2000
  15. **Diehl M, Risse J. y col.** Fluorine-18 -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid carcinoma: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 28:1671-1676, 2001
  16. **Berna L, Cabezas R.** <sup>111</sup>In-octreotide and <sup>99m</sup>Tc (V) dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 144:339-345, 1995
  17. **Arslan N, Illgan S. y col.** Comparison of In <sup>111</sup> octreotide and Tc <sup>99m</sup>-(V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. *Clin Nucl Med* 26:683-688, 2001
  18. **Ugur O, Kostakglu L. y col.** Comparison of <sup>99m</sup>Tc (V)DMSA,Tl 201 and Tc <sup>99m</sup>-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 23:1376-1371, 1996
  19. **Adams S, Baum R. y col.** Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 25:1277-1283, 1998
  20. **De Groot J, Links T. y col.** Impact of 18FDG positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 11:786-794, 2004
  21. **Hoefnagel C, Delprat C. y col.** Role of <sup>131</sup>I metaiodobenzilguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma. *J Nuclear Biol Med* 35:334-336, 1991
  22. **Behr T, Gratz S. y col.** Anti-carcinoembryonic antigen antibodies vs somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. Are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors?. *Cancer* 80:2436-2457, 1997
  23. **Sherman S, Angelos P, Ball D. y col.** Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Network* 3:404-457, 2005
  24. **Wohlk N, Cote G. y col.** Relevance of RET proto-oncogen mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3740-3745, 1996
  25. **Lebolleux S, Baudin E. y col.** Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 61:299-310, 2004
  26. **Brandy M, Gagel R. y col.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type I and Type II. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001