

## HIPÓFISIS Y SUPRARRENALES

### Conferencia

# Elección de la primera línea de tratamiento en tumores neuroendócrinos (TNE) enteropancreáticos de bajo grado en estado avanzado

Gloria Garavito

---

Medica Internista Endocrinóloga, Máster en Biología.  
Profesora emérita del Instituto Nacional de Cancerología. En la actualidad se desempeña como Endocrinóloga en Centro Nacional de Oncología, y práctica privada.  
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá.

---

La primera línea de tratamiento en TNE de bajo grado dependerá de la presencia o no de receptores para los análogos de la somatostatina, evaluados por medio de gammagrafía con análogos radiomarcados. Si el receptor es expresado en la lesión tumoral primaria y en las metástasis, la primera línea será el análogo. Para TNE intestinal o colorrectal primario está aprobado el uso de cualquiera de los dos análogos disponibles (octreótido en dosis de 30 mg cada 28 días o lanreótido en dosis de 120 mg cada 28 días). En el caso de TNE pancreático no funcional, la primera decisión en un

tumor localizado es la intervención frente a la observación. Si estamos en presencia de la enfermedad en estado avanzado y no resecable, la primera línea aprobada es el lanreótido, especialmente si la carga tumoral es mayor.

En TNE intestinal y colorrectal que no exprese receptor a análogo, la primera línea será everolimus; en tumores primarios en páncreas, sunitinib y everolimus están aprobados como primera línea de tratamiento.

En tumores con expresión Ki67 >10% o una carga tumoral alta (>25 % de hígado) y de rápido crecimiento (progresión tumoral en menos de 6-12 meses), es aceptado iniciar con la administración de radionúclidos (Lu177, si hay una expresión adecuada del receptor) o de everolimus para tumores primarios intestinales o pancreáticos, o sunitinib en TNE pancreático.

En cualquier tumor funcional, independiente de su origen y de la expresión del receptor en gammagrafía, el paciente deberá recibir un análogo para el manejo sintomático del síndrome carcinoide, VIPoma y glucagonoma.

### Conferencia

# Enfoque terapéutico de adenomas no funcionantes (ANF)

Karina Danilowicz

---

Médica Especialista Universitaria en Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín, de la Universidad de Buenos Aires.  
Jefa de la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas.  
Docente adscrita de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.  
Directora de la Carrera de Médicos Especialistas de la Universidad de Buenos Aires.  
Doctora en Medicina.

---

Los adenomas no funcionantes (ANF) tienen una prevalencia estimada de 13,4-25,2 casos por cada 100 000 habitantes, corresponden al 14,7-37 % de los adenomas hipofisarios y se definen como aquellos adenomas identificados en pacientes sin evidencia de hipersecreción hormonal. La mayoría son macroadenomas y el 50 % tiene invasión del seno cavernoso al momento del diagnóstico.

En los estudios anatomopatológicos, el 44 % de los ANF son inmunopositivos para gonadotropinas o sus subunidades,

y el 44% células nulas o *null cells*, pero cuando se aplican las técnicas de inmunohistoquímica para los factores de transcripción solamente el 2 % son verdaderas *null cells*.

En la clasificación actual de los adenomas hipofisarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tres de los adenomas clasificados como agresivos son ANF: córticotropinoma silente, tumor plurihormonal Pit-1 pobremente diferenciado y el adenoma somatotropo escasamente granuloso.

En su presentación clínica, los ANF suelen tener una extensión supraselar, defectos visuales campimétricos e hipopituitarismo. El enfoque terapéutico principal es la cirugía transesfenoidal con el objetivo de disminuir el tamaño y restaurar la visión. La cirugía se recomienda en los ANF macroadenomas, que se acompañan de defectos en el campo visual, o en aquellos ANF que contactan el quiasma óptico; en el resto de los casos, se adopta la conducta expectante y se realizan controles campimétricos y por resonancia. La tasa de remisión temprana poscirugía es en promedio del 47,3 %, con una tasa de crecimiento del 30 % a 5 años, 50 % a 10 años, por lo que con frecuencia hay que recurrir a otros tratamientos. No obstante, algunas series muestran que la supervivencia libre de tumor a 10 años no difiere significativamente entre pacientes irradiados y no irradiados, planteando la política de *wait and see*. En otros estudios se demostró que la radioterapia es eficaz en la disminución del crecimiento en presencia de resto tumoral. La

recurrencia de los ANF se ha vinculado a la presencia de resto tumoral poscirugía, así como la extensión de este.

Con respecto a la disfunción pituitaria prequirúrgica, la tasa de recuperación poscirugía es variable, en promedio de 16-48 %. Diferentes estudios han mostrado que los pacientes con ANF tienen una mayor probabilidad de mortalidad, con una razón de mortalidad estandarizada de 1,1, especialmente las mujeres, aquellas con hipopituitarismo, pacientes diagnosticados antes de los 40 años y aquellos pacientes sometidos a más de una cirugía o una cirugía y radioterapia.

Dentro de las alternativas de tratamiento médico se menciona la cabergolina, con una eficacia de 87,3 % para evitar el crecimiento del remanente, en una dosis media de 1,5 mg/semana, aunque hacen falta más estudios prospectivos para determinar su eficacia real.

Es importante tener en cuenta que alguna serie ha demostrado que los ANF pueden tener una disminución espontánea del tamaño tumoral en 29 % de los casos. En el caso de los ANF de hallazgo incidental, los microadenomas crecen un 10 % y los macroadenomas, 23 %. En el caso de los ANF agresivos, luego del fracaso de las alternativas terapéuticas convencionales, puede considerarse el uso de temozolomida, agente alquilante que ocasiona daño en el ADN y que logra la estabilidad en el tamaño del tumor en el 48 % de los casos de tumores agresivos.

## Conferencia

# Hiperaldosteronismo primario

Carlos Alfonso Builes Barrera

Endocrinólogo de Adultos.

Docente de la Universidad de Antioquia, Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Medellín.

Es la causa más frecuente de hipertensión de origen endocrino y se estima una prevalencia del 10 % en los pacientes con hipertensión en estadio 2. Se debe sospechar su presencia en pacientes con hipertensión arterial que necesitan tres medicamentos antihipertensivos, incluyendo un diurético, y que no han logrado el control adecuado de las cifras tensionales; además, en pacientes con hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, con hallazgo de incidentaloma suprarrenal e hipertensión arterial concomitante.

## Diagnóstico

La prueba de tamizaje es la medición de la relación aldosterona-renina (actividad o concentración). La extracción de sangre debe hacerse en la mañana, dos horas después de haberse levantado y de haber permanecido entre 5-15 minutos sentado, antes de la toma de muestras. El paciente debe tener una dieta sin restricción de sodio antes de la toma de muestra y niveles normales de potasio.

La medición de estas hormonas se ve afectada por el uso de diferentes medicamentos antihipertensivos. Es obligatorio suspender la administración de espironolactona 4-6 semanas antes de medir la relación aldosterona-renina. Si los resultados de la relación no son concluyentes y la presión puede controlarse con otros antihipertensivos, se sugiere suspender por lo menos 2 semanas antes los bloqueantes  $\beta$ , los inhibi-

dores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). La presión arterial debería controlarse con bloqueadores de los canales de calcio (BCC), como verapamilo de liberación extendida, y con bloqueantes  $\alpha$ , como la prazosina, mientras se completan los estudios del paciente.

Es necesario tener los niveles de potasio sérico en los rangos normales antes de la medición de la aldosterona, puesto que la hipopotasemia no corregida puede generar un resultado falso bajo de esta. Para validar el resultado de la relación aldosterona-renina los valores de aldosterona debe ser  $>15$  ng/dL, mínimo de 10 ng/dL. Luego de que se realiza el tamizaje con una relación positiva de aldosterona-renina ( $\geq 5,7$  ng/dL/ng/L, cuando se usa la concentración de renina, o  $\geq 30$  ng/dL/ng/mL/hora, cuando se usa la actividad de renina), se debe hacer la prueba confirmatoria de hiperaldosteronismo.

En las mujeres en etapa premenstrual u ovulatoria, se prefiere medir la actividad de renina plasmática. En pacientes con hipertensión de difícil control con hipopotasemia y con niveles suprimidos de renina y aldosterona sérica  $>20$  ng/dL, no se requiere la prueba confirmatoria y se pasa directamente a realizar la tomografía de las glándulas suprarrenales.

En nuestra experiencia, la prueba preferida de confirmación es la supresión de aldosterona con la infusión venosa de dos litros (2 L) de solución salina al 0,9 % en 4 horas. Se inicia en la mañana y se debe vigilar que el paciente no presente falla cardíaca o renal que pueda descompensarlo durante la prueba. Si la aldosterona es  $>10$  ng/dL luego de la infusión, se confirma la existencia de hiperaldosteronismo primario; mientras que valores mayores de 6 ng/dL sugieren autonomía. El valor de corte de 6,8 ng/dL (190 pmol/L) tiene una sensibilidad y una especificidad de 83 % y 75 %, respectivamente.

Si se confirma la falta de supresión de aldosterona sérica, se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) con un protocolo de suprarrenales. Se prefiere una TAC frente a una resonancia, dado que la primera brinda una mejor resolución espacial y es menos costosa. En sujetos mayores de 40 años, sin comorbilidades y candidatos a cirugía, cuando hay lesiones bilaterales, se debe realizar un cateterismo venoso de glándulas suprarrenales, para aclarar cuál es la productora de aldosterona.

En caso de tener glándulas suprarrenales pequeñas, sin asimetría, en un paciente con una presentación leve-moderada de elevación de las cifras tensionales y los niveles de potasio dentro del rango normal, inicialmente se puede dar tratamiento médico con espironolactona y, según la respuesta, definir la necesidad de realizar posteriormente un cateterismo suprarrenal en aquellos pacientes que no mejoran en los primeros 2-3 meses de tratamiento.

En el cateterismo, la relación aldosterona-cortisol  $>4$  de un lado respecto al otro sugiere la lateralización de la fuente productora de aldosterona, mientras que los valores de cortisol no estimulados de la suprarrenal-vena periférica  $>3$  sugieren una cateterización adecuada. Dada la dificultad y la disponibilidad de centros experimentados en cateterismo de venas suprarrenales, no siempre es necesario hacer un cateterismo venoso de glándulas suprarrenales, ya que el manejo, según los hallazgos de la TAC, puede llevar a desenlaces similares.

## Tratamiento

Por definición, el hiperaldosteronismo primario por adenomas productores de aldosterona se manejará de manera quirúrgica y las hiperplasias bilaterales con tratamiento médico continuo (espironolactona o eplerenona). Aquellos pacientes con hipertensión refractaria, confirmación bioquímica de hiperaldosteronismo primario,  $<35$  años, con un adenoma unilateral  $>1$  centímetro (cm) y aldosterona sérica mayor de 30 ng/dL, se envían a cirugía de adrenalectomía por vía laparoscópica.

En caso de que el paciente tenga una clase funcional pobre que contraíndique el manejo quirúrgico, se puede administrar espironolactona 50-100 mg/día, hasta 200 mg/día, sin necesidad de realizar una tomografía o un cateterismo. En hombres, debe tenerse presente que puede desarrollarse ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil, sensibilidad mamaria y calambres por el uso de la espironolactona, estos efectos son dosis-dependientes; además, se deben monitorizar los niveles de potasio.

En caso de no poder usar o continuar con espironolactona por causa de los efectos adversos, se puede usar eplerenona de 50-100 mg/día, que, aunque tiene una menor potencia inhibitoria (50 % respecto a la espironolactona en vivo), tendrá menos efectos adversos antiandrogénicos (ginecomastia y disfunción eréctil) y menos efectos agonistas progestacionales. Por su vida media corta, la dosis diaria debe suministrarse en dos tomas.

En personas muy jóvenes con un perfil de hiperaldosteronismo primario, sin lesión visible en las suprarrenales, con elevación de otros marcadores como el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e historia familiar de hipertensión, se debe considerar el tratamiento con glucocorticoides (la producción de aldosterona está comandada más fuertemente por la hormona corticotropina [ACTH, por sus siglas en inglés]). Los esteroides son la piedra angular del tratamiento, y se debe suministrar una dosis mínima que logre detener la ACTH, mejorar la presión y los niveles de potasio. Esta entidad es poco frecuente y responde bien a la administración de dexametasona de 0,75 mg, entre media a una tableta en la noche cada día.

## Conferencia

# Hipopituitarismo: causas y suplencia

Alejandro Pinzón Tovar

---

Médico Internista de Universidad Surcolombiana.  
Endocrinólogo de Universidad Militar Nueva Granada, Colombia.  
Miembro de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).  
Presidente Capítular, Alto Magdalena, de la Asociación Colombiana de Medicina Interna.  
Endocrinólogo del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila.  
Docente de Medicina Interna – Endocrinología de la Universidad Surcolombiana.  
Director científico de Endho, Colombia.

---

El hipopituitarismo es una condición en la que se presenta un déficit parcial o total en la secreción de las hormonas hipofisarias, y que puede comprometer la glándula pituitaria en su porción anterior o posterior. El concepto de panhipopituitarismo se ha utilizado cuando el compromiso afecta todos los ejes hormonales de la adenohipófisis. Las causas de hipopituitarismo se deben a los defectos congénitos durante el desarrollo de uno o varios de los linajes de las células hipofisarias, o por la alteración en la función hipotalámica; también se puede presentar de forma adquirida por el daño de la hipófisis o del hipotálamo o por lesiones infundibulares, que interfieren con el control hipotalámico de la función pituitaria. En adultos, se estima que la prevalencia de esta condición está muy probablemente subestimada, pero puede ser de aproximadamente 45 casos por cada 100 000 habitantes, con una incidencia cercana a 4 casos por 100 000 habitantes por año.

Dentro de las causas adquiridas de hipopituitarismo están: el tumor de hipófisis tipo adenoma y, menos frecuentemente, los carcinomas. Los tumores no funcionantes pueden alterar la secreción de una o varias hormonas de la hipófisis cuando alcanzan un efecto compresivo del tejido glandular, o cuando alteran la fisiología normal en la secreción o pulsatilidad hormonal; los tumores hipofisarios generalmente se clasifican de acuerdo con su tamaño y a la extensión extraselar que pueden alcanzar. Su prevalencia reportada es de aproximadamente 10 casos por millón de habitantes, con una incidencia anual cercana a 30 casos por millón de habitantes. Esto depende, entre otros factores, del tipo de tumor y la edad del diagnóstico, ya que existe un incremento en la incidencia entre los 50-60 años.

Otras causas de hipopituitarismo son los quistes de Rathke; las lesiones perihipofisarias, como los germinomas o teratomas; las lesiones vasculares; las enfermedades inflamatorias,

infiltrativas o inmunológicas; el uso de terapia inmune para el melanoma con ipilimumab, que puede producir hipofisitis; además de infecciones; la radioterapia; el trauma craneoencefálico directo o por onda explosiva; las metástasis de cáncer de pulmón o mama; y el síndrome de la silla turca vacía.

Cuando se considera el diagnóstico de hipopituitarismo es esencial medir las hormonas hipofisarias y sus efectoras en los órganos objetivo de cada eje hipofisario, sobre todo para investigar la presencia de hipoadrenalismo central, hipotiroidismo central e hipogonadismo secundario. En el caso del eje somatotropo, existe controversia en la utilidad de la medición del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) basal, por lo que generalmente se requiere una prueba de reserva funcional para establecer la presencia de un compromiso permanente. Comúnmente, puede existir hipopituitarismo e hiperprolactinemia leve, sobre todo cuando la etiología corresponde a los tumores selares, que causan una pérdida de la inhibición de la secreción hormonal lactotropa.

La diabetes insípida se caracteriza por la presencia de polidipsia y poliuria causadas por un defecto o alteración en la secreción de la hormona antidiurética desde las terminaciones de las células neurosecretoras de la hipófisis posterior; si la excreción urinaria de agua excede la ingesta, el paciente puede presentar depleción del volumen circulatorio y desarrollar hipernatremia. La diabetes insípida central puede ser enmascarada por un déficit de hormona corticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés) y solo ser evidente luego del reemplazo de glucocorticoides, debido a que el cortisol es un prerrequisito esencial para la filtración glomerular y la depuración de agua libre.

Las imágenes para estudiar la hipófisis se prescriben en pacientes con una evidencia bioquímica de hipopituitarismo, y con el fin de identificar la causa de la alteración. El estudio indicado es la resonancia magnética de silla turca dinámica con el uso de contraste.

En el paciente críticamente enfermo que posee hipopituitarismo, el reemplazo de glucocorticoides debe hacerse sin esperar el resultado de las pruebas diagnósticas confirmatorias. La administración de líquidos para una adecuada hidratación y la monitorización óptima del balance hídrico y de sodio sérico son esenciales para el manejo de la diabetes insípida. En el hipotiroidismo central, la suplencia con levotiroxina se administra únicamente después de que se inicia la administración de glucocorticoides para evitar una crisis adrenal.

Las condiciones que potencialmente amenazan la vida del paciente con hipopituitarismo incluyen el hipoadrenalismo secundario, la diabetes insípida y, menos frecuente, el hipotiroidismo central; en contraste, la deficiencia de gonadotropinas y de la hormona de crecimiento no amenazan la vida, pero se asocian a una gran y significativa morbilidad, con una alteración en la calidad de vida y la posibilidad del incremento de la mortalidad a largo plazo.

Aquellos pacientes en quienes se establece el déficit de la hormona de crecimiento trabajan menos horas, tienen un mayor tiempo de incapacidad y, generalmente, viven solos o con sus familiares; a pesar de recibir el reemplazo de somatotropina por largo tiempo, la capacidad de trabajo de los pacientes con hipopituitarismo se mantiene por debajo de la población general.

En el caso del déficit de la hormona de crecimiento y debido a que las pruebas de reserva de la hormona del crecimiento se

asocian a una alta tasa de falsos positivos, solamente se realiza en aquellos pacientes que exhiban un daño hipofisiario y tengan en su historial una cirugía hipofisiaria o radiación selar por una lesión demostrada, una hipoplasia hipofisiaria, una masa hipotalámica o una infiltración a este nivel, un trauma craneano, traumas por deportes de contacto, o enfermedad cerebrovascular.

Si existe hipotiroidismo central, en el caso de evaluar el déficit de la hormona del crecimiento, se recomienda realizar primero la suplencia con levotiroxina antes que las pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento, debido a que puede alterarse la agudeza diagnóstica para documentar el déficit de esta hormona.

Se requieren más datos para optimizar el manejo a largo plazo de los pacientes con hipopituitarismo, que minimicen la morbilidad asociada y que reduzcan el aumento de la mortalidad.

## Conferencia

# Insuficiencia adrenal primaria (IAP), diagnóstico y tratamiento

Doly Nubia Pantoja Guerrero

Médica Endocrinóloga.

Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Pasto.

La insuficiencia adrenal es la incapacidad de la corteza suprarrenal para producir la cantidad suficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides. Esta patología puede ser secundaria a la alteración de las glándulas adrenales (IAP), cuya primera descripción fue realizada por Thomas Addison, por lo que comúnmente se conoce con *enfermedad de Addison*.

La insuficiencia adrenal secundaria es causada por la alteración en la zona del hipotálamo-hipofisiaria y la pérdida de regulación de la síntesis de colesterol a nivel adrenal; principalmente es causada por la presencia de tumores en la región hipotálamo-hipofisiaria y su tratamiento se da con cirugía o radioterapia. La exposición a glucocorticoides exógenos también es una causa de insuficiencia adrenal, que es potencialmente reversible con la suspensión gradual de dicho tratamiento.

Por su parte, la IAP es una enfermedad poco conocida y potencialmente mortal, su prevalencia es baja: aproximadamente 100-140 casos por millón de habitantes, con una incidencia

de 4:1 000 000 por año. La mortalidad de los pacientes con IAP es más alta que la población general, a pesar de los tratamientos actuales, de ahí la importancia de un diagnóstico oportuno.

## Causas de la IAP

En los países desarrollados, la adrenitis autoinmune, con subsecuente destrucción del tejido adrenal, es la causa más frecuente, con 68-94 % de los casos. Esta puede ocurrir de manera aislada (30-40 % de los casos) o en combinación con otras enfermedades autoinmunes, como parte de un síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (10-15 %) y tipo 2 (50-60 %). La causa genética más frecuente de IAP, especialmente en niños, es la hiperplasia suprarrenal congénita.

En países en desarrollo, la tuberculosis, las infecciones micóticas diseminadas y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) permanecen como la causa más importante de IAP. Otras causas menos frecuentes son las metástasis (originadas en tumores de órganos sólidos, como pulmón, mama y colón); la hemorragia, necrosis o trombosis a nivel de las adrenales (trauma, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, panarteritis nodosa, tratamiento con anticoagulantes); y



procesos infiltrativos por sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis, linfoma.

## Manifestaciones clínicas de la IAP

Los signos y síntomas son frecuentemente inespecíficos, esto explica el diagnóstico tardío de la enfermedad; en muchos pacientes puede presentarse después de una hospitalización por una crisis suprarrenal. Los signos y síntomas más frecuentes son fatiga (84-95 % de los pacientes), pérdida de peso (66-76 %), náuseas, vómito, dolor abdominal (49-62 %) y dolor muscular y articular (36-40%). Los signos y síntomas más específicos son la hiperpigmentación de la piel (41-74 %), deseo de consumo de sal (38-64 %) e hipotensión postural debido a la deficiencia de mineralocorticoides (38-64 %). En las pruebas analíticas, la anomalía más común es la hiponatremia (70-80 %), seguida de la hipopotasemia (30-40 %) y anemia normocrómica (11-15 %).

## Diagnóstico de la IAP

El diagnóstico de la IAP se realiza con base en los niveles de cortisol en la mañana (suero o plasma) y se confirma con los niveles de cortisol basal y posestimulo. En la mayoría de los casos, el diagnóstico es altamente probable si los niveles de cortisol son  $<5 \mu\text{g/dL}$  en combinación con las concentraciones de hormona corticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés) (medidas en plasma) con un valor dos veces por encima del límite superior del valor de referencia para el ensayo específico. Para la confirmación, en la mayoría de los casos, debe realizarse una prueba de estimulación con ACTH (prueba ACTH), a menos que los resultados basales sean absolutamente inequívocos.

La prueba ACTH es el estándar de oro para el diagnóstico de IAP; se realiza tomando los niveles de cortisol basal y, 30-60 minutos después de la administración de  $250 \mu\text{g}$  de ACTH por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) en bolo, los resultados no se ven afectados por las variaciones diurnas y, por tanto, puede ser realizado en cualquier momento del día (9). El pico de cortisol a los 30 o 60 minutos  $<18 \mu\text{g/dL}$  es indicativo de insuficiencia adrenal. Se sugiere la medida adicional de renina plasmática y de aldosterona para determinar la deficiencia de mineralocorticoides; en las fases tempranas de la IAP, la deficiencia de mineralocorticoides puede ser el único signo. Los niveles de actividad o concentración de renina plasmática elevada en combinación con una (inapropiadamente) normal o bajos niveles séricos de aldosterona sugieren la existencia de IAP. La etiología de la IAP debe ser determinada en todos los pacientes con enfermedad confirmada. La adrenalitis autoinmune es la causa más común, por tanto, es importante la toma de autoanticuerpos contra la enzima CYP21A2 y otras enfermedades autoinmunes. Los hombres jóvenes y adultos con diagnóstico de IAP deben ser

tamizados con la medida de ácidos grasos de cadena muy larga para descartar adrenoleucodistrofia. La insuficiencia adrenal puede ser el único signo de esta enfermedad, incluso antes de las manifestaciones neurológicas, las cuales ocurren usualmente en niños entre los 2-10 años.

En pacientes con anticuerpos CYP21A2 negativos, se sugiere tomar una tomografía axial computarizada (TAC) de adrenales para identificar enfermedades infecciosas, como tuberculosis o la presencia de tumores.

En pacientes con diagnóstico confirmado de IAP, se debe iniciar el tratamiento con glucocorticoides; el tratamiento ideal es la hidrocortisona de 15-25 mg/día en dos o tres dosis, las dosis más altas deben ser administrada en la mañana y la siguiente dosis en la tarde (dos horas después del almuerzo) o también se puede dividir en tres dosis (en la mañana-almuerzo-en la tarde). Un tratamiento alternativo es la prednisona (3-5 mg/día), administrada una o dos veces al día, especialmente en pacientes con baja adherencia al tratamiento. La monitorización del reemplazo de glucocorticoides se debe realizar clínicamente con un seguimiento del peso, de la hipotensión postural, los niveles de energía y los signos francos de exceso de glucocorticoides. Las guías actuales no están de acuerdo con la medición de los parámetros hormonales en la sangre por el riesgo que conduzca a una sobredosificación y por las consecuencias secundarias de esta.

En pacientes con deficiencia de mineralocorticoides, se inicia la administración de fludrocortisona ( $50-100 \mu\text{g/día}$ ) y la no restricción de consumo de sal; la monitorización del reemplazo de mineralocorticoides debe basarse en la valoración de los parámetros clínicos, tales como la hipotensión postural, el edema y el deseo marcado de consumo de sal. En aquellos pacientes que desarrollen hipertensión, se debe disminuir las dosis de fludrocortisona y, si la tensión arterial continúa elevada, se debe iniciar un tratamiento antihipertensivo y continuar con la administración de fludrocortisona en dosis bajas.

El uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) () se puede reservar para la prueba terapéutica en mujeres con IAP y disminución de la libido, síntomas depresivos o niveles de energía disminuidos, a pesar del reemplazo adecuado de glucocorticoides y mineralocorticoides. Se sugiere un período de prueba de 6 meses, si no hay beneficio en este lapso se debe considerar suspender el tratamiento; se deben monitorizar los niveles de DHEA con la medición de los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) antes de la ingesta de la dosis diaria de reemplazo, y se sugiere mantenerlos en el rango medio normal.

Los pacientes con IAP deben ser educados acerca del aumento de la dosis durante las enfermedades intercurrentes, la fiebre y el estrés. Adicionalmente, deben tener muy claros los síntomas y los signos de una crisis adrenal, y qué hacer ante la presencia de estos síntomas.

Finalmente, se debe tener en cuenta que los pacientes adultos con IAP deben ser valorados por un endocrinólogo

por lo menos una vez al año, para monitorizar los signos y los síntomas de reemplazo excesivo o insuficiente. En pacientes con IAP de origen autoinmune es necesario realizar un tamizaje periódico para otras enfermedades de origen autoinmune, tales como la enfermedad tiroidea, la diabetes *mellitus*, la falla ovárica prematura y la gastritis autoinmune con deficiencia de vitamina B12.

Debido a su baja prevalencia, la IAP es una enfermedad poco frecuente; por esta razón, se debe capacitar al personal en el reconocimiento y el manejo adecuado de esta enfermedad, en los procesos de formación de las facultades de medicina y en los servicios de urgencias de los hospitales, ya que muchos pacientes con IAP pasan meses sin diagnóstico y con un alto riesgo de muerte, si no se identifica tempranamente esta enfermedad.

## Conferencia

# Metas en el manejo del paciente con acromegalia

Karina Danilowicz

*Médica Especialista Universitaria en Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín, de la Universidad de Buenos Aires. Jefa de la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas. Docente adscrita de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Directora de la Carrera de Médicos Especialistas de la Universidad de Buenos Aires. Doctora en Medicina.*

La acromegalia tiene una prevalencia de 38-124 casos por cada millón de habitantes y una incidencia de 2,8-3,3 nuevos casos por cada millón de habitantes por año. Existe un retraso diagnóstico de 6-10 años luego de que comienzan los síntomas, hasta 2,5 años en la actualidad. A partir de la primera consulta, un reporte describe una media de 2,9 años para el diagnóstico, específicamente 4,1 años en la mujer.

La acromegalia es una enfermedad crónica, de compromiso multisistémico. La razón de mortalidad estandarizada en la acromegalia está entre 2-3. El control de la enfermedad y el tratamiento de las comorbilidades son claves para disminuir la tasa de mortalidad. No obstante, con las estrategias actuales, un grupo significativo de personas con acromegalia queda sin control.

En el enfoque terapéutico del paciente con acromegalia nos planteamos como metas:

- La normalización bioquímica.
- La estabilización o la reducción del tamaño tumoral.
- El mantenimiento o la recuperación de la función pituitaria.
- La mejoría de los síntomas.
- La reducción de la mortalidad.

Como objetivo de normalización bioquímica se sugiere alcanzar un valor normal de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) como control de la acromegalia, un valor de hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) al azar <1,0 µg/L y tratar de utilizar el mis-

mo ensayo en un mismo paciente. Pueden encontrarse valores discordantes en el 30 % de los casos.

El primer enfoque terapéutico es la cirugía transesfenoidal, y reservar el tratamiento médico cuando fracasa la cirugía en tumores irreseccables sin contacto quiasmático, cuando hay contraindicación quirúrgica o cuando el paciente rechaza la cirugía. Con la cirugía se logra la normalización bioquímica >85 % en los microadenomas y en 40-50 % en los macroadenomas. La invasión del seno cavernoso predice la irreseccabilidad; la recurrencia es de 2-8 % a 5 años.

El tratamiento con ligandos del receptor de somatostatina (LRS) también permite lograr la meta de control bioquímico, en el 27-68 % de los casos. Como predictores de respuesta de los LRS tenemos la hipointensidad en la resonancia magnética nuclear (RMN) en T2, el adenoma densamente granulado, las cadherinas epiteliales, la mutación *Gsp* (gen de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimuladora [Gs]) positiva, la expresión del receptor SST2, SST5, alta expresión del gen *AIP* (proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos de arilos) y los tumores pequeños con valores bajos de la GH y el IGF-1 basales. Con el tratamiento médico se logra una mejoría en las artralgiás, la hiperhidrosis, el edema en tejidos blandos, la cefalea, y en el 59 %, achicamiento tumoral >50 %. Es importante tener en cuenta que, a mayor dosis, mayor eficacia, y que bajas dosis pueden permitir un mayor intervalo.

El control del tumor se logra tanto con la cirugía como con el tratamiento con LRS. El riesgo de hipopituitarismo es bajo cuando la cirugía se realiza por parte de un neurocirujano con experiencia. Se sugiere una segunda cirugía en presencia de enfermedad residual intraselar, accesible, y que no invade el seno cavernoso, por parte de un cirujano experimentado.

En las últimas décadas, la mortalidad por acromegalia ha disminuido debido a los avances diagnósticos y terapéuticos. El hipopituitarismo y la radioterapia contribuyen al aumento de la mortalidad, pero cabe aclarar el efecto a largo plazo de las técnicas radiantes modernas. El manejo de las comorbilidades es también otro factor que ayuda en la disminución de la mortalidad.