RAEM
Volumen 50
Número 4
Noviembre 2013

REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

Publicación de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

SUMARIO

Trabajos Originales

211 Ablación con ^{131}I en pacientes con carcinoma papilífero de bajo riesgo: comparación de tres métodos de preparación del paciente a través de control evolutivo

Radioiodine Ablation in Patients with Low Risk Papillary Thyroid Carcinoma. Comparison of Three Methods to Prepare the Patient. Evolution of Illness in Follow-Up

Degrossi EB, Degrossi OJ, Alak M del C, Balbuena RL, Traverso S, Falco JF, Mezzadri NA

219 El estudio A$_1$chieve: un estudio observacional, de no intervención en pacientes con diabetes tipo 2 que inician o cambian a un tratamiento con análogos de insulina: datos de la población argentina

The A$_1$chieve study - An observational non-interventional study of patients with type 2 diabetes initiating or changing to insulin analogue therapy: data from the Argentinean population

Dieuzeide G, Marcucci G, Grossman C, Zambón F, Issa C, Katz S, Pugnaloni N, Berghella AM, Marín M, Litwak L

233 Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles

Subclinical Hypothyroidism in Infertile Women

José Urdaneta JM, Labarca L, García J, Levy A, Cepeda M, Marcucci R, Baabel Romero N, Mujica A

Revisión

241 Osteoimmunología: Una visión integrada de los sistemas inmunológico y óseo. Nuevas perspectivas de las enfermedades óseas

Osteoimmunology: an integrated vision of immune and bone systems. Novel perspectives for bone diseases

Bertini K, Drnovsek M, Echin M, Ercolano M, Mingote E, Rubin Z

253 Inappropriate Secretion of TSH Syndrome

Síndrome de secreción Inapropiada de TSH

Mahler GA, Bergoglio LM

265 Reglamento de publicaciones en español /inglés

Esta publicación integra el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET, según resolución Nº 1071/07

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 • Nº 4

TRABAJO ORIGINAL

Ablación con ^{131}I en pacientes con carcinoma papilífero de bajo riesgo: comparación de tres métodos de preparación del paciente a través de control evolutivo

Radioiodine Ablation in Patients with Low Risk Papillary Thyroid Carcinoma. Comparison of Three Methods to Prepare the Patient. Evolution of Illness in Follow-Up

Degrossi EB[1], Degrossi OJ[1], Alak M del C[2,3], Balbuena RL[4,5], Traverso S[2], Falco JF[6], Mezzadri NA[7]

[1]*Departamento de Imágenes, Fundación Milbet, Sanatorio Otamendi,* [2]*Medicina Nuclear, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento,* [3]*IMAT,* [4]*Medicina Nuclear, Hospital Alemán,* [5]*Medicina Nuclear, Clínica Maipú (Vicente López),* [6]*Departamento de Cirugía, Sanatorio Otamendi,* [7]*Departamento de Cirugía, Hospital Alemán*

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento habitual del carcinoma diferenciado de tiroides es tiroidectomía seguida de ablación con radioiodo[1-16]. En los últimos años el empleo de ablación en casos de carcinoma papilar de tiroides considerados de bajo riesgo (CPT-BR) está en controversia[17,18].
Objetivo: a) determinar que el método de estímulo de TSH con TRH (TRH-ST) es adecuado para obtener ablación.
Material y métodos: Se efectuó ablación en 117 pacientes considerados CPT-BR empleando 3 métodos. G-I: en 34 pacientes se empleó el método TRH-St comenzando el día 8 después de cirugía y administrado el ^{131}I el día 13. G-II en 54 pacientes se utilizó el método "gold standard", retrasando el inicio del tratamiento con hormona tiroidea por 4-5 semanas y llevando al paciente al hipotiroidismo. G-III, En 29 pacientes se utilizó rhTSH. Los pacientes fueron seguidos durante 1,5 a 6,2 años (promedio 3,6 años) considerándolos de acuerdo a resultados como libres de enfermedad (LE) o con recidiva o metástasis (RoM).
Resultados: G-I: TSH 109 ± 106 mU/L , rango 35-360, Tg 7,9 ± 6,1;, RoM 3,23% . G-II: TSH 82 ± 87 mU/L. rango 31-220, Tg 5,8 ± 6,9 ng/mL; RoM 4 %; G.III: TSH 138 ± 32 mU/L, rango 82-280; Tg 3,9 ± 2,2 ng/mL RoM 4 %. No se apreciaron diferencias en los resultados del seguimiento de los pacientes, con controles de centellografía corporal total y Tg bajo TSH estimulada a los 6 meses, 1 y 2 años y posteriormente ante hallazgos LE con ecografía de cuello, RMN de cuello y mediastino y TC de tórax sin contraste periódicamente. Los valores de TSH del G-III fueron estadísticamente superiores a los de los otros dos grupos ($p < 0,05$) y los del G-I superiores a los del G-II.
Discusión: No existieron diferencias significativas en el seguimiento de los pacientes con los 3 métodos empleados, por lo cual el método TRH-ST es apto para estimular TSH preablación, retardando en caso de ablación, el inicio del tratamiento hormonal solo 2 semanas. La observación del hallazgo total de 3,74 % de pacientes incorrectamente considerados como de bajo riesgo es similar a la referida por Tuttle y col.[19] y lleva a considerar que los requisitos para incluir a un paciente como de BR son incompletos. La no ablación incrementa la posibilidad de recidivas y metástasis a lo largo de la evolución de la afección. Este hecho modifica la calidad de vida física y sicológica de los pacientes, así como la relación costo-beneficio del cuidado de su salud. Por estas razones consideramos que mientras no se modifiquen las pautas para considerar a un paciente como de bajo riesgo, la ablación debe realizarse modificando las actividad de radioiodo utilizada a ese efecto.
Conclusión: hemos alcanzado nuestro objetivo. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:211-218, 2013**

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Palabras clave: Bajo riesgo, carcinoma papilar, ablación

Recibido: 06-11-2012 Aceptado: 12-07-2013

Correspondencia: Osvaldo J. Degrossi - Av. J.M. de Pueyrredón 1619. 1118 AAG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
e-mail: ojdegrossi@fibertel.com.ar

ABSTRACT

Background: Almost total thyroidectomy and ablation (A) are the primary treatment of differentiated thyroid carcinoma[1-16]. In recent years the use of ablation in low risk papillary thyroid carcinoma (LR-PTC) has become controversial[17,18].

Objectives: a) to confirm that the method of TRH-TSH stimulation -TRH-ST[15,16] is adequate to increase serum TSH in a short time.

Material and Methods: Ablation was carried out in 117 patients with LR-PTC. In 34 patients (G-I) TRH-St method was utilized starting on day 8 after surgery with TRH stimulation on days 8, 10, 12 and 13 and applying ablation on day 13. In 54 patients (G-II) ablation was performed by delaying the onset of thyroid hormone treatment for 4-5 weeks, leading the patient to hypothyroidism. In the remaining 29 patients (G-III) rhTSH was utilized to increase TSH. Patients were followed up for 1.5 to 6.2 years (mean 3.6 years) and were classified according to the results observed during follow-up as free of disease (Fof D) or with relapse or metastasis (RorM).

Results: G-I: TSH 109±106 mU/L (range 35-360); Tg 7.9 ± 6.1 ng/mL; RorM 3.23 %. G-II: TSH 82 ± 76 mU/L, range 31-220; Tg 5.8 ± 6.9 ng/mL; RorM 4 % .G-III: TSH 138 ± 32 mU/L. range 82-240, Tg 3.9 ± 2.2 ng/mL, RorM 4 %. The Tg values were those found under stimulated TSH previous ablation. No statistically significant differences were found in follow-up, TSH values were higher in G-III, $p<005$.

Discussion: similar results were observed with the 3 methods used. TRH-ST is adequate to obtain ablation with a very short time of thyroid hormone withdrawal after surgery. At follow-up, 3.74 % of patients were erroneously incorporated to the group of LR, in agreement with the results presented by Tutttle et al[19]. In patients with no radioiodine ablation the cases with relapses or metastasis increased with time and the incidence was estimated at more than 15 % according to Mazzaferri et al[5, 6] and our own experience. We considered that in patients with LR-PTC ablation is very important not only according to physical and psychological reasons but also for the cost-benefit ratio in the patient's health care.

For these reasons, we believe that as long as the criteria to consider a patient as low risk are not changed, thyroid ablation should be performed by modifying the radioiodine activity used for that purpose.

Conclusion: Our objective has been accomplished. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:211-218, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Low risk, papillary thyroid cancer, ablation

INTRODUCCIÓN

Se ha considerado que la cirugía seguida de ablación radioisotópica es el primer y más adecuado tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), obteniéndose excelente prognosis[1-16]. La preparación de los pacientes para ablación demanda elevados valores de tirotrofina sérica (TSH). El mismo procedimiento se aplica en el seguimiento o tratamiento con radioiodo de recidivas y/o metástasis, con la finalidad de incrementar la sensibilidad de la centellografía de cuerpo entero y de los valores de tiroglobulina sérica (Tg). Durante muchas décadas el procedimiento habitual para elevar la TSH endógena después de cirugía fue retrasar la iniciación del tratamiento con hormona tiroidea por 4-5 semanas o suspender ese tratamiento por igual lapso produciendo hipotiroidismo. También se utilizaron variantes del método cambiando el tratamiento hormonal con levotiroxina (T4) por triiodotironina (T3) durante 2 semanas y luego suspendiéndola por otras dos semanas[1-7].

Hace treinta años, Eissner y col.[8], propusieron la administración oral de 40 mg de hormona liberadora de tirotrofina (TRH) después de un corto período de suspensión de T4/T3 para obtener a las tres horas de ingerida, valores significativamente elevados de TSH sérica y sugirieron utilizar la estimulación de TRH-TSH en la ablación, control o tratamiento con radioiodo del CDT. La investigación fue publicada en una revista científica alemana y en nuestro conocimiento no fue utilizada en ese entonces, por otros investigadores.

A fines de los 90, del siglo pasado, fue presentada la tirotrofina recombinante humana (rhTSH) para seguimiento y tratamiento del CDT y poco después para ablación con radioiodo evitando la producción de hipotiroidismo[9-14]. Recientemente hemos adaptado el método propuesto por Eissner y col.[8] utilizando la administración intravenosa de TRH (TRH-St), descendiendo los 40 mg vía oral empleados por este autor a 0,2 mg de TRH por aplicación intravenosa, con un máximo de cuatro aplicaciones, en seguimiento y tratamiento

de pacientes con CDT, reduciendo la duración de supresión del tratamiento hormonal a 8/9 días en casos de seguimiento o tratamiento con radioiodo con excelentes resultados[15,16]. En tiempos más recientes la primitiva discusión por el uso de ablación en todos los casos de CDT se ha centralizado en los casos de tumores papilíferos considerados de bajo generando debates en congresos[17,18]. Tuttle y col. determinaron errores en clasificación de pacientes portadores de tumores tiroideos en la categoría de bajo riesgo, a través del estudio de la evolución de los mismos luego de cirugía y ablación, tratando de hallar las causas de error y reclasificando la posición de los pacientes[19].

Nuestro objetivo fue corroborar que el método TRH-St es adecuado para producir elevados valores de TSH sérica requeridos para ablación comparando los resultados del seguimiento de los pacientes con los observados con el método, considerado "gold standard ". No es nuestra intención en esta comunicación, establecer posiciones en el debate entre efectuar o no ablación en el C DT-BR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes sometidos a ablación postcirugía tiroidea entre el 1 de junio de 2005 y el 30 de septiembre de 2012 y se seleccionaron 114 casos considerados portadores de CPT-BR. Recibieron el primer tratamiento basado en tiroidectomía casi total y disección terapéutica del compartimiento central de cuello seguido de ablación con 3,7 GBq (100 mCi) de ^{131}I, empleando tres métodos diferentes para incrementar TSH sérica. Los pacientes fueron considerados como de bajo riesgo siguiendo las pautas indicadas por Tuttle y col.[19] basadas en los hallazgos de anatomía patológica y los resultados de la centellografía corporal total (CCT) obtenida con la ablación.

Las características para considerar a un paciente como de bajo riesgo fueron:

- ausencia de metástasis locales o a distancia
- resección total del tumor macroscópico
- no invasión de tejidos loco regionales
- ausencia de formas histológicas agresivas (células altas, insular, columnares, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma folicular, etc.)
- ausencia de invasión vascular
- ausencia de concentración de radioiodo fuera del lecho tiroideo

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban anticuerpos anti-Tg negativos y siguieron dieta pobre en iodo durante 15 días previos a cirugía que se mantuvo hasta efectuar la administración del radioiodo ablativo.

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos, G-I: (TRH-St), 34 pacientes elevaron TSH endógena en corto tiempo a través de la administración iterativa de la hormona liberadora de tirotrofina (TRH)[15,16]. Los pacientes sometidos previamente a opoterapia, suspendieron la hormona 15 días antes de la cirugía. Todos los pacientes recibieron 200 mcg de TRH i.v. los días 8, 10, 12 y 13 postcirugía. A los 30 minutos de la 3ra inyección se extrajo sangre para determinar TSH y se inyectaron 0,37 GBq (10 mCi) de 99 m-Tc-pertecnetato efectuándose a los 30 minutos rastreo corporal[20-23]; a los 30 minutos de la 4ta TRH se extrajo muestra de sangre para dosaje de TSH, Tg y anti Tg y se administró el radioiodo. Entre 6 y 8 días después se efectuó el CCT. La TRH empleada provino de dos fuentes, una nacional y la otra importada, de existencia en plaza (Laboratorios ELEA SACIF y Laboratorios Ferring respectivamente). La actividad de ^{131}I administrada fue de 3,7 MBq (100 mCi) en todos los pacientes

G-II: (HIP), 54 pacientes fueron preparados para elevar TSH endógena empleando el clásico método de retardar la indicación de opoterapia 4-5 semanas para obtener el hipotiroidismo del paciente (considerado el método "gold standard" de comparación con otros métodos). El valor sérico de TSH se determinó el día anterior a la administración del radioiodo[1-14].

G-III: (rhTSH), 27 pacientes incrementaron TSH sérica empleando TSH exógena recombinante (Thyrogen, Genzyme Laboratory[9-14]).

La Tabla N° 1 muestra las características respecto a sexo y edad de los pacientes Los métodos empleados en la determinación de TSH y Tg fueron EQLIA inmunométrico electroquímico luminiscente. Los pacientes fueron controlados a los 6 meses, 1 año y 2 años con CCT y Tg con TSH estimulada. Aquellos casos considerados libres de enfermedad (LE) al obtenerse rastreos negativos y valores de Tg < 0,5 ng/ml, que así lo indicaran, siguieron sus controles con determinaciones de Eco y Eco Doppler de cuello, RM de cuello y mediastino, TC de tórax sin contraste y Tg bajo TSH no estimulada. De observarse signos de recidivas o metástasis en cualquiera de los controles, o valores de TG superiores a < 0,5 ng/ml pasaban al grupo

de pacientes con recidivas o metástasis (RoM). Los pacientes fueron controlados entre 1,5 y 6,2 años, promedio 3,6 años.

Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan como porcentajes. Las variables continuas como promedio ± DS. El método de Bland Altman se aplicó para valorar el cambio de TSH después de la 3ra aplicación de TRH a la 4ta aplicación considerando el valor promedio. La comparación entre grupos fue realizada usando muestras apareadas y análisis de variancia. El valor de $p < 0,05$ indica diferencia estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó mediante el uso del software SPPSS versión 13,0 (Chicago, Illinois, USA)

RESULTADOS

La Tabla N° 2 informa sobre los valores promedio de TSH y Tg, sus rangos y desvíos estándar, así como el número de pacientes libres de enfermedad o con recidivas o metástasis y los perdidos en el seguimiento. Los 3 métodos empleados muestran valores de TSH por encima de los mínimos indicados para poder obtener la concentración de radioiodo en remanentes tiroides y liberar por lo menos la dosis de 300 Gy necesarias para ablación. El uso de rhTSH produjo los valores más altos de TSH (G-III) con $p < 0,05$ respectos a los otros dos grupos y los más bajos de Tg como se ha indicado[7,24]. El G-I presenta valores de TSH superiores a los del G-II ($p < 0,05$). En los pacientes de los grupo I y II se observó que los valores más altos de TSH se apreciaron en los pacientes más jóvenes o en aquellos sin opoterapia previa. No se observaron diferencias significativas en el seguimiento de los pacientes, indicando que los 3 métodos habían producido efectos similares. El 3,74 % de los pacientes fueron incluidos erróneamente entre los 117 pacientes considerados como de bajo riesgo. En el G-I, el método TRH-St mostró valores superiores a los mínimos ya en la muestra obtenida después de la 3ra TRH.

Los centellogramas con 99-Tc en el G-I, presentaron imágenes en cuello similares a las de radioiodo, y permitieron determinar no solo la extensión de la cirugía sino la actividad de radioiodo que se utilizaría en el paciente en casos de observarse la concentración del trazador fuera del lecho tiroideo y por ende la exclusión del paciente del grupo de bajo riesgo.

TABLA 1. Características de los pacientes clasificados como portadores de carcinoma papilifero de tiroides de bajo riesgo

Grupo	Nº de Pacientes	Femeninos	Masculinos	Edad (a)	Rango
G-I TRH-ST	34	25	9	44,2 ± 16,5	(18-78)
G-II HIPOT	54	36	18	41,8 ±14,7	(17-77)
G-III rhTSH	29	20	9	43,9 ± 18,3	(22-75)
Total	117	81	36	43,3 ± 15,9	(17-78)

TABLA 2. TSH Y Tg Plamáticos, y resultados del seguimiento

Grupo	TSH (mU/L)*		Tg (ng/mL)*		Seguimiento			
		Rango		Rango	LE	RoM	Perdidos	Total
G-I TRH-ST	109 ± 106	(35-360)	7,9 ± 6,1	(2,3-32	30	1 (3,33 %)	3	34
G-II HIPO	82 ± 76	(31-220)	5,8 ± 6,9	(2,5-15)	48	2 (4,0%)	4	54
G-III rhTSH	136 ± 32	(82-240)	3,9 ± 2,4	(1,8-8,9)	25	1 (4,0%)	3	29
Totales					103	4 (3,74 %)	10 =	117

** valores a los 30 minutos post 4ta aplicación de TRH, preablación*
LE: libre de enfermedad; RoM: con recidiva o metástasis.

Los pacientes perdidos para seguimiento, debido a cambios de contratos de salud y por ende de prestadores de servicios médicos fueron en total 10 pacientes (8,5 % de los casos). Por lo tanto los porcentajes de pacientes con RoM o LE se calcularon en base a los pacientes que finalizaron el estudio. En el G-I se observó 1 caso con RoM (3,23 % de los pacientes que continuaron en el estudio), en el G-II, 2 pacientes (4 %) y en el G-III 1 paciente (4 %). No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos. En total 3,74 % de los 107 pacientes en que se pudo completar la investigación presentaron recidiva 1 caso, o extensión local, 9 casos con proyección a ganglios locales, uno de ellos con posterior metástasis a pulmón.

DISCUSIÓN

Por décadas, los métodos empleados para incrementar la secreción de TSH fueron de 2 tipos: a) el incremento de TSH endógena a través del retardo del tratamiento opoterápico en casos de ablación o la supresión de ese tratamiento hormonal por 4-5 semanas en casos de seguimiento o terapia con radioiodo y sus variantes[1-8] o b) la administración de TSH exógena a través del empleo de TSH BEEF[25] o el último paso, el uso de rhTSH[9-14]. Nuestros resultados indican que el método TRH-St[15,16], variante del método clásico de retardar el tratamiento con hormona tiroidea después de cirugía y adaptación del presentado por Eissner y col.[8] permite obtener valores de TSH superiores a los del "gold standard" de comparación y al igual que la rhTSH lleva a la obtención de ablación. Esta observación concuerda con los hallazgos efectuados en nuestras primeras investigaciones en el seguimiento y tratamiento de CDT[15,16].

Al mismo tiempo el método propuesto de TRH-St permite reducir a más del 50 % el tiempo de abstinencia de opoterapia, dado que la actividad ablativa de radioiodo se administra entre el día 13 postcirugía, y dependiendo de la recepción del trazador, el día 14. Los pacientes indicaron que los síntomas precoces de hipotiroidismo fueron tolerables y leves. Durante décadas la TRH fue empleada en el C DT para determinar el efecto supresor de la opoterapia sobre TSH; en esta investigación fue empleada para elevar en forma rápida la TSH endógena y proceder a la ablación alcanzando los 300 Gy considerados necesarios[26-29], con los menores trastornos posibles para el paciente.

El método propuesto es de fácil realización y de bajo costo. El gran inconveniente es obtener la TRH, pues en muchos países no se halla disponible para su empleo. En una editorial ("Guest Editorial") titulada "Es tiempo para que la hormona liberadora de tirotrofina vuelva a USA" Rapaport y col.[30] (en el número de septiembre de 2010 de la revista Thyroid) indicaban que desde 2002 no se podía hallar TRH en ese país. Ese año el productor indicó que se suspendía su producción en forma temporal por motivos de procedimientos de fabricación. Profesionales de países vecinos obtienen el fármaco en nuestro país.

El método clásico de elevar TSH a través de la producción de hipotiroidismo en el paciente ha producido excelentes resultados a pesar de los inconvenientes conocidos de la sintomatología de esa afección y se constituyó en el "gold standard" para determinar la bondad de los otros métodos propuestos[13,14]. Para ablación es imposible comparar en el mismo pacientes dos métodos de elevación de TSH sérica. Los dos primeros métodos empleados en este estudio no pueden ser utilizados en ciertos casos como portadores de insuficiencia hipofisaria, ciertas cardiopatía o aquellos pacientes con afecciones siquiátricas medicados con drogas que no posibilitan el incremento de TSH endógeno, o cuando por otras razones no sea adecuado su uso. En estos casos el único método es el empleo de rhTSH. La rhTSH tiene la gran ventaja de poder indicarse bajo tratamiento con hormona tiroidea evitando el indeseable hipotiroidismo y efectuarlo poco después de la cirugía o posponerla por algún tiempo. Se ha indicado que la rhTSH produce una menor concentración de radioiodo en las células tiroideas normales o patológicas, reduce el tiempo medio efectivo de radioiodo y proporciona menores valores de Tg que los métodos empleados como comparación[7,31,32] pero clínicamente se ha demostrado que los resultados obtenidos en ablación, seguimiento y tratamiento son similares con los métodos de incremento de TSH endógena[7,13,14,32].

Los resultados obtenidos permiten considerar que el método TRH-St es adecuado para ser empleado para ablación de remanentes tiroideos después de cirugía, con lo cual nuestro objetivo ha sido cumplida.

Los 117 pacientes considerados de bajo riesgo que pudieron ser controlados en esta investigación mostraron que el 3,74 % de los mismos habían sido incluidos incorrectamente en ese grupo al seguir los requisitos considerados necesarios[19].

Los pacientes fueron controlados entre 1,5 y 6,2 años, promedio 3,6 años. Este porcentaje de errores es similar a lo observado por Tuttle y col.[19] en la revisión del seguimiento de los pacientes clasificados como de bajo, intermedio o alto riesgo. El grupo de tareas fue dirigido por Tuttle y utilizó la respuesta clínica a la terapia instalada (cirugía, ablación y opoterapia a dosis inhibitorias de TSH) en los 3 estadios de riesgo. En el grupo de bajo riesgo observaron que el 3 % de los casos mostraban persistencia o recurrencia de la enfermedad que fueron utilizadas para su ubicación en otra categoría. Nuestros hallazgos coinciden con esas observaciones, por extensión local de la enfermedad, que no había sido observada en la intervención quirúrgica ni en el CCT postablación, en la mayoría de casos. La concentración del radioiodo no llegó a valores suficientes para poder visualizarlas las adenopatías ni para liberar la dosis de radiación necesaria para su ablación.

Debemos considerar que las condiciones elegidas para incluir un determinado paciente en uno u otro grupo de riesgo son incompletas. Los trabajos de Mazzaferri[5,6] sobre seguimiento de los pacientes durante más de 40 años, mostraron una gran diferencia entre los casos que habían sido sometidos a ablación por radiación tanto en sobrevida como en la presencia de recidivas o metástasis. Están incluidos pacientes que se considerarían actualmente como de bajo, intermedio o alto riesgo. Un porcentaje mínimo considerado de bajo riesgo mostró que a los 5 años la diferencia entre los dos grupos ablacionados y no ablacionados era superior al 10 % en relación a los parámetros referidos anteriormente. En adición debemos considerar que la población ha ido aumentado paulatinamente su esperanza de vida desde la época de publicación de esos datos.

En los comienzos de la década de los 80 del siglo pasado, ante la presentación de diversos autores de su experiencia de 10 años sobre el tratamiento actual del CDT se produjeron las primeras objeciones sobre el uso de radioiodo en ablación. Sisson[33] en una editorial educativa en 1983 discute las conclusiones de Mazzaferri y Young[1] de Woolner y col.[2] sobre casos seguidos por ambos grupos durante 10 años, considerando que el uso de radioiodo más opoterapia inhibitoria impide determinar el real efecto del radioiodo; asimismo se opone a las observaciones de DeGroot y Reilly[4] sobe la administración de bajas actividades de radioiodo para ablación. Sisson todavía no se había introducido en dosimetría como lo hizo posteriormente[29]. Las observaciones posteriores de Mazzaferri[34,5] proporcionan la evidencia de la acción favorable de la ablación con la cual coincidimos en nuestra experiencia[35,36].

La controversia sobre el uso de radioiodo se ha extendido hasta la fecha[37,38], limitada a la utilización de ablación en los casos de carcinomas papilíferos considerados de bajo riesgo. Ello ha llevado a las sociedades científicas a incluir debates sobre este punto en sus congresos o cursos[17,18] y posiciones manifestadas en publicaciones[37-41] La controversia no se reduce al SÍ o NO; existen posiciones por el Sí en algunos casos y por el No en otros; a disminuir la actividad de radioiodo para ablación a 1,11 o 1,85 GBq (30 o 50 mCj); a considerar el valor de Tg con TSH estimulada como menor de 1 ng/ml con ultrasonografía que no muestre remanentes para no realizarla; a la indicación de tratar al paciente con1,11 GBq (30 mCi) de radioiodo en el primer control de los 6 meses para asegurar la ablación de remanente y posibles extensiones locales o efectuar una dosimetría para establecer la actividad a administrar en cada paciente solo posible de efectuar empleando el método "gold Standard"[39-45], entre las opiniones más destacables.

Se hace necesario, en forma urgente, modificar los requisitos para considerar el bajo riesgo con el fin de no utilizar ablación en esos casos. Se ha propuesto la investigación de mutaciones durante la punción aspirativa con aguja fina como un paso más en ese sentido[46,47]. En las condiciones actuales se debería considerar cada caso en particular y de decidirse no realizar ablación en casos de bajo riesgo, reclasificar o no al paciente en controles sucesivos tal como ha sido sugerido recientemente[48,49].

REFERENCIAS

1. **Mazzaferri ML, Young RL.** Papillary thyroid carcinoma: a 10 years follow-up report of impact of therapy in 576 patients. Am J Med 70:51-58, 1981
2. **Woolner IB, Beahrs OH, Black BM, McConahey WM, Keating FR Jr**. Thyroid carcinoma. General considerations and follow-up data in 1181 cases. In thyroid neoplasia, In Young S and Ingbar D. Eds, Academic Press, London 1968, pg 51
3. **Snyder J, Gorman C, Scanlon P**. Thyroid remnants ablation. Questionable pursuit of an ill-defined goal. J Nul Med, 24:659-665, 1983
4. **DeGroot L, Reilly M**, Comparison of 30 and 50 mCi of iodine-131 for thyroid ablation. Ann Inter Med, 96:51-53, 1982
5. **Mazzaferri EL, Kloos RT**, Current approaches to primary therapy for papillary and follicular

thyroid cancer, J Clin Endocrinol Metab 86:1447-1463, 2001
6. **Mazzaferri EL, Jhiang SM**. Long Term impact of surgical and medical therapy on papillary thyroid cancer, Am J Med 97:418-428, 1994
7. **Schlumberger M, Pacini F**. Thyroid Tumors, Ed. Nucleon, Paris France, 1999
8. **Eissner D, Halm K, Grim W**, Oral TRH stimulation bei schilddrusenkarzinompatienten . Fortschr Roentgenstr (r.o.f.o.) , 133:95-100,1983
9. **Pitoia F, El Tamer, E, Schere,D, Passerieu M, Bruno OD,Niepomniszcze H**, Usefulness of recombinant human TSH aided radioiodine doses administered patients with differentiated thyroid carcinoma. Medicina (Buenos Aires) 66:125-130, 2006
10. **Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG**, **Tennvall J, Bombardieri E**. Guidelines for radiation therapy of differentiated thyroid cancer, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 35:1949-1959, 2008
11. **Robbins L, 0Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, Fleiher M, Larson SM**, Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. Thyroid, 11:865-869, 2001
12. **Robbins RJ, Robbins AK**, Clinical review. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. J Clin Endocrinol Metab 88:1933-1938, 2003
13. **Hauger Br, Pacini F, Reniers Ch, Sculumberg M, Ladenson PW, Sherman SL, Cooper DS,** A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormonal withdrawal for the detection of thyroid remnants of cancer, J Clin Endocrinol Metab 84:3877-3888, 1999
14. **Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RW, Larson SM, Tobbins HK, Ghossein RA,** Preparation of recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 86:619-623,2001
15. **Degrossi OJ, Faure E, Degrossi EB, Damilano S, Pinkas M, Barmaschi M, García del Río H, Alvarez L, Pena M, Lopart I, Mignogna A**. Rapid iterative stimulation of endogenous TSH utilizing thyrotropin hormolne (TRH) in patients with differentiated thyroid carcinoma. Rev Argent Endocrinol Metab 44:67-77, 2007
16. **Degrossi OJ, Degrossi EB, Balbuena RL, Alak M del C, Mezzadri NA, Falco JE**, Acceleration of the increase of endogenous thyrotropin hormone for follow up studies and radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid carcinoma. Rev Argent Endocrinol Metab 47(2):3-13, 2010
17. **Degrossi OJ**, XII Congress of the Latin American Thyroid Society, Lima, Perú,Controversy. Ablation in patients with papillary thyroid carcinoma low risk,: Yes or No. Defended the Yes. Lats J 2011, pg 15.
18. **Fadel A**, Congress of the Arent Soc Endocr Metab, Buenso Aires, Argentina, 2011, Controversy Radioiodine ablation in thyroid microcarcinoma, Yes or No. Defended the Yes. Rev Argent Endocrinol Metab: Supp. 48:8, 2011
19. **Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M,, Omry G, Fagin JA, Shaha A**. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnants ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid, 20:1341-1349, 2010
20. **Degrossi OJ, Gotta H, PecoriniV**. Study of thyroid function with 99m.TcIn Current topics in thyroid research, Academia Press, New York, USA, 1965, pg 697-702
21. **Degrossi OJ, Olivari A, Gotta H, Chwojnik A**. Possibilities of using Tc-99m in place of radioiodine in thyroid function studies, Nukl Medizin, 4:383-90, 1965
22. **Ryo UY, Stachura ME, Echneider AR, Nichols R, Cogan SR, Pinsky S**. Significance extrathyroid0al ujptake of 99m-Tc and 123-I image in metastatic thyroid adenocarcinoma. J Nucl Med 22:1039-1044, 1981
23. **Tech KE, Davis L, Dworkin A**. Papillary thyroid carcinoma concentration both 99m-Tc and 131-I . Case report and review of the literature. Clin Nucl Med 28: 910-16, 1987
24. **Novelli JL, Sanchez A**, Follow-up of thyroid cancer. UNR, Rossario, Santa Fe, Rep. Argentina, 2005
25. **Benua R, Sonenberg M, Leeper R, Rawson R**. An 18 years study of the use of beed thyrotropin to increase I-131 uptake in metastatic thyroid cancer. J Nucl Med 5:423-25, 1964
26. **Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Wen Chen I, Sperling MI, Saenger EL**. Relation between effective dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. New Eng J Med, 309:937-941, 1983
27. **Maxon RH**, Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med 13:313, 223, 1999
28. **Cabrejas M, Fadel A, Degrossi OJ**. Is dosimetry really necessary in differentiated thyroid cancer treatment? World J Nucl Med. 3:Supp, S-36, 2004
29. **Sisson JC.** Practical dosimetry of 131-I in patients with thyroid carcinoma. Cancer Bioth Radiophar , 7:192-199, 2002
30. **Rapaport R, Akler G, Regelmann MO, Greig F**. Time for thyrotropin realising hormone to return to the United Sates of America. Thyroid 20:947-948, 2010
31. **Menzel Ch, Ktanert WT, Dobert N, Diehl M, Fietz Th, Hamscho N, Berner U, Crunwald F.** rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of 131-I. J Nucl Med 44:1965-1968, 2003
32. **Pitoia F, Degrossi OJ, NIepomniszcze H**, Why should the radioiodine dose be different in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human TSH?, Petter to the Editor, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41:68-73, 2004

33. **Sisson JC**, Applying the radioactive eraser: I-131 to ablate normal thyroid tissue in patients from whom thyroid cancer has been resected. Teaching Editorial. J Nucl Med, 24:743-745, 1983
34. **Mazzaferri EL, Jhiang** SMJ. Differentiated thyroid cancer. Long-Term impact of initial therapy, Am Clin Climatol Assoc106:151-70, 1995
35. **Sporn V, Degrossi OJ**, Thyroid cancer; Observations with different treatment protocols. Sem Med Argent.145:683-672, 1974
36. **Alak M del C, Degrossi OJ, Degrossi EB,** Aggressive behavior of differentiated thyroid carcinoma stage I and II. Rev Lat Americ Eur School Oncol, 9(Suo):104 (a), 2000
37. **Verburg FA, de Keizer B, Lips CJM, Zelissen PM, de Klierk JNH**, Prognosis significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 152:33-37, 2005
38. **Hay Id, McDougall IR, Sisson JC,** Perspective: the case against radioiodine remnants ablation in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Special contribution, J Nucl Med 49:1395-1397, 2008
39. **Hay ID,** Management of patients with low-riskn papillary thyroid carcinoma, Endocr Pract 13:531-533, 2007
40. **Mazzaferri EL,** Management of low-risk differentiated thyroid carcinoma, Endocr Pract 13:498-512, 2007
41. **Tuttle RM**, Risk-adapted management of Thyroid cancer, Endocr pract 14:764-771, 2008
42. **Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan ChY**, Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer, J Nucl Med 47:1576-1591, 2006
43. **Pilli T, Brianzoni F, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Pogiu A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burroni L,Vattino A, Cipri c, Pacini F**. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 nCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnants ablation in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 92:3542-3546, 2007
44. **Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR**, Value of post operative thyroglobulin and ultrasonography fo the indication of ablation and I-131 activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. Thyroid 21:49-53, 2011
45. **Niepomniszcze H**, Personal communication expressed reputedly in curses, congress and teaching.
46. **Marchetti I, Iervasi G, Mazzzanti CM, Lessi F, Tomei S, Naccarato AG, Aretini P, Coscio GD, Bevilacqua G**. Detection of the BRAF ^{V600E} murtation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macro-dissection. an easy tool tp improve preoperative diagnosis. Thyroid 22.292-298, 2012
47. **Ferraz C, REhfeld, Krodahl A, Presht Jensen EM, Bosenberg E, Narz F, Hegedus L, Paschke R, Eszlinger M,** Detection of PAX8/PPARG and RET/PTC rearrangements is feasible in routine air-dried fine needle aspiration smears, Thyroid 22: 1025-1030
48. **Tattle RM,Risk adapted management of thyroid cancer** Endocr Pract, 14:764-74, 2008
49. **Tuttle RM, Opening ceremony, New treatments for advanced thyroid cancer** , XV Congress of the Latin Americ Thyroid Soc, Florianópolis, Brasil, 2013

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 • Nº 4

TRABAJO ORIGINAL

El estudio A$_1$chieve: un estudio observacional, de no intervención en pacientes con diabetes tipo 2 que inician o cambian a un tratamiento con análogos de insulina: datos de la población argentina

The A$_1$chieve study - An observational non-interventional study of patients with type 2 diabetes initiating or changing to insulin analogue therapy: data from the Argentinean population

Dieuzeide G[*a], *Marcucci G*[b], *Grossman C*[c], *Zambón F*[d], *Issa C*[e], *Katz S*[f], *Pugnaloni N*[f], *Berghella AM*[g], *Marín M*[h], *Litwak L*[i]

[a]*Centro de atención integral en diabetes, endocrinología y metabolismo. Chacabuco, Bs As,* [b]*Centro de Investigación del Hospital Lagomaggiore. Mendoza,* [c]*Centro Integral de Nutrición y Diabetes. Monte Grande, Bs As,* [d]*Consultorios MEDEOS. CABA,* [e]*Fundación Sanatorio Güemes. CABA,* [f]*Novo Nordisk Pharma. Argentina,* [g]*Centro Diabetológíco y Nutricional Dr. Alejandro Chertkoff. CABA,* [h]*Centro Municipal de Diabetes Dr. Alberto Maggio. Los Polvorines, Bs As,* [i]*Hospital Italiano, CABA*

RESUMEN

Objetivos: el objetivo de este artículo es informar acerca de la seguridad y la efectividad de iniciar o cambiar a un tratamiento con insulinas análogas en la subpoblación argentina del estudio A1chieve.
Materiales y métodos: estudio observacional, de no intervención. En la cohorte argentina participaron 607 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), con o sin tratamiento previo con insulina, quienes inciaron un tratamiento con insulina aspártica bifásica 30, insulina detemir o insulina aspártica con o sin antidiabéticos orales (ADOs).
Resultados: el grado de control metabólico al inicio del estudio, medido por HbA1c basal (± DE) fue pobre: 9,4 ± 2,1 %. A los 6 meses, se observó una reducción de HbA_{1c} de -1,8 ± 2,1 % en la cohorte completa, y -2,3 ± 2,1% y -1,1 ± 1,8 % para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y con tratamiento previo con insulina, respectivamente. En general, la tasa de hipoglucemia se incrementó en aquellos pacientes que recibieron insulina por primera vez, mientras que se observó una disminución en los pacientes que, previamente, recibían otras insulinas. Se observó un incremento del peso corporal (± DE) en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (0,8 ± 4,3 kg).
Conclusiones: en la población argentina del estudio A1chieve, se observó un control metabólico deficiente. Se logró una mejoría de la HbA1c al iniciar un tratamiento con análogos de insulina, ya sea en pacientes naïve usuarios previos de insulina,siendo una gran oportunidad para lograr amplias mejorías en el autocuidado y en el control metabólico, independientemente del tipo de regimen insulínico utilizado, con buena tolerabilidad y seguridad. Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en la cohorte completa del estudio. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:219-232, 2013**

Conflicto de interés: Silvia Katz y Natalia Pugnaloni son empleadas de Novo Nordisk.

Palabras clave: estudio observacional, diabetes tipo 2, análogos de insulina, Argentina, A$_1$chieve

Recibido: 10-12-2012 Aceptado: 03-05-2013

Correspondencia: Dieuzeide G. San Lorenzo 251 (6740) Chacabuco, Bs. As.
Tel. 2352426658 - dieuzeideg@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: The aim of this paper is to report the safety and effectiveness of initiating or switching to insulin analogue therapy in the Argentinean subpopulation of the A_1chieve study.
Materials and methods: Observational, non-interventional study. The Argentinean cohort included 607 patients with type 2 diabetes (T2D), both insulin-naïve and prior insulin users, who initiated treatment with biphasic insulin aspart 30, insulin detemir or insulin aspart ± oral antidiabetic agents.
Results: Baseline HbA1c (±SD) was poor: 9.4 ± 2.1 %. At 6 months, a reduction in the HbA1c of -1.8 ± 2.1 % was observed in the entire cohort, and of -2.3 ± 2.1 % and -1.1 ± 1.8 % in insulin-naïve patients and prior insulin users, respectively. Overall, the rate of hypoglycaemia increased in insulin-naïve patients, whereas a reduction was observed in those switching from other insulins. An increase in the body weight (±SD) was noted in insulin-naïve patients (0.8 ± 4.3 kg).
Conclusions: Poor glycemic control was observed in the Argentinean population of the A1chieve study. The initiation of insulin analogue therapy showed an improvement in HbA1c, in both insulin-naïve patients and previous insulin users, which was a good opportunity for improvements in self-care and metabolic control, regardless of the type of insulin regimen used, with a good tolerability and safety profile. These findings are consistent with those obtained from the entire A1chieve study cohort**. Rev Argent Endocrinol Metab 50:219-232, 2013**

Silvia Katz & Natalia Pugnaloni are employées from Novartis.

Key words: observational study, type 2 diabetes, insulin analogs, Argentina, A_1chieve

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que la incidencia de diabetes en todo el mundo se incrementará drásticamente de 366 millones de pacientes con diabetes en 2011 a 552 millones para 2030[1]. La diabetes tipo 2 (DM2) representa más del 90 % de todos los casos de diabetes en todo el mundo[2]. En 2011, la diabetes provocó 4,6 millones de muertes a nivel mundial[3]. La diabetes es más frecuente en determinados grupos étnicos como los hispanos[4] y la población negra[5]. En Argentina, los datos actuales publicados sobre población adulta revelan una prevalencia de diabetes de 8,4 % en 2005, que se incrementó a 9,6 % en 2009[6].

Debido a su naturaleza progresiva, la DM2, conduce, con el tiempo, a la imposibilidad de mantener el nivel objetivo de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) en la mayoría de los pacientes manejados con cambios en el estilo de vida y antidiabéticos orales (ADOs)[7,8]. En el *International Diabetes Management Practice Study* se observó que la mayoría de los pacientes con diabetes tienen un control glucémico deficiente y presentan factores de riesgo cardiovascular asociados[9], con el consecuente incremento de la morbimortalidad[10,11].

La Federación International de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes recomiendan un objetivo terapéutico de $HbA_{1c} < 7$ %, haciendo énfasis en la importancia de modificar en forma continua los regímenes de tratamiento cuando el objetivo de HbA_{1c} ya no se mantiene[3,12]. Lograr un descenso de HbA_{1c} en pacientes con DM2 se asocia con una mayor reducción del riesgo de presentar complicaciones microvasculares como se observó en el UKPDS (Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido) y otros estudios[13,14]. La medición del valor de HbA_{1c}, criterio de valoración estándar para la evaluación del control de la glucemia[10], y componente obligatorio del manejo de la diabetes, también sigue siendo el objetivo actual del tratamiento con insulina[12].

La terapia con insulina es el único tratamiento efectivo para la mayoría de los pacientes con DM2 cuando el deterioro de las células beta ha progresado hasta el punto en que la dieta, la actividad física y los ADOs no logran alcanzar un control metabólico adecuado. La insulina, con o sin ADOs, constituye un avance terapéutico formidable para lograr el control de la glucemia[15] en pacientes con DM2 además de prevenir las complicaciones serias a largo plazo asociadas a esta enfermedad[16].

Debido a las modificaciones de su perfil de acción, los análogos de insulina (insulina basal, en bolo y premezcla) presentan numerosas ventajas comparados con las insulinas humanas y, al mismo tiempo, abordan la problemática en relación a la tolerabilidad, la hipoglucemia y el aumento del peso corporal[17,18]. Asimismo, estudios previos han demostrado que los análogos de insulina están asociados a una disminución de los episodios de hipoglucemia y son más aceptados por los pacientes que la insulina humana[19-21]. Los beneficios clínicos de los análogos de insulina han sido evaluados en

ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y en estudios observacionales[22-29]. Se ha logrado una mayor mejoría en el control de la glucemia con el tratamiento basal-bolo con análogos de insulina, en comparación con un regimen totalmente basado en insulina humana[30,31].

En el pasado, otros estudios observacionales de gran envergadura han evaluado la seguridad y la efectividad de los análogos de insulina[32-34]. A_1chieve, el estudio observacional más importante sobre el tratamiento con insulina, en el que participaron 66.726 pacientes de 28 países, en cuatro continentes, evaluó tanto el inicio del uso de insulina en pacientes sin tratamiento previo con esta hormona, como el cambio desde una terapia con otras insulinas a un tratamiento con los análogos de insulina mencionados. Este estudio mundial tiene la intención de reunir datos sobre la seguridad y la efectividad clínica de los análogos de insulina en poblaciones numerosas y diversas. También se obtuvieron datos específicos de cada país para estudiar el comportamiento de los distintos regímenes terapéuticos con insulinas en lugares donde se puede esperar (o no) que los recursos, la práctica médica y las diferencias genéticas afecten los resultados de las distintas poblaciones[15]. Este artículo se enfocará sobre los datos de la población argentina que forman parte del estudio A_1chieve.

2. MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

El estudio A_1chieve, es un estudio observacional, internacional, prospectivo, multicéntrico, de no intervención, con una duración de 24 semanas, en pacientes con DM2 que habían comenzado a utilizar insulina basal detemir (Levemir®, Novo Nordisk A/S, Dinamarca), insulina aspártica en bolo (NovoRapid®, Novo Nordisk A/S) e insulina aspártica bifásica 30 (NovoMix®30, Novo Nordisk A/S), solas o en forma combinada dentro de las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio, evaluó la seguridad y la efectividad clínica de los tres regímenes con insulina en la práctica clínica de rutina, en 28 países de 4 continentes[35]. Este artículo se centra en el estudio de la población argentina (N = 607), llevado a cabo en 28 centros (33 centros planificados) con pacientes que fueron reclutados entre agosto de 2009 y diciembre de 2010.

Las insulinas del estudio fueron empleadas conforme a la aprobación comercial correspondiente que se obtuvo de la autoridad regulatoria local de Argentina. Los médicos prescribieron los tratamientos con insulina como parte de la práctica clínica habitual. Las insulinas del estudio se encontraban comercialmente disponibles y fueron financiadas según la práctica local para los servicios de salud. El paciente y el médico tratatante determinaron el tipo de análogo de insulina, la dosis inicial, la frecuencia de administración y todos los cambios que se realizaron en adelante tanto en la frecuencia como en la dosis. Al momento de iniciar la terapia con análogos de insulina, o después de iniciada la misma, cualquier cambio en los ADOs se realizó exclusivamente por decisión del paciente y del médico tratante.

No se introdujeron procedimientos especiales preestablecidos relacionados con el estudio, tampoco se introdujeron modificaciones en relación a información o educación de los pacientes o los investigadores en el manejo de la enfermedad. Por ello, el equipo del médico tratante realizó las mediciones de seguridad y eficacia de acuerdo únicamente a la práctica clínica de rutina. Se definió una visita inicial, una intermedia (alrededor de 12 semanas desde el inicio del estudio) y una visita final (alrededor de 24 semanas desde el inicio del estudio). Los datos se recolectaron de las notas clínicas del médico y de lo que recuerda y registra el paciente en su diario/medidor en cada visita, según disponibilidad. Esta información se transfirió a un formulario estándar de registro clínico individual (CRF, por sus siglas en inglés).

2.2. Pacientes

Del total de 66.726 pacientes incluidos en el estudio A_1chieve (15), 607 pacientes eran de Argentina. Cualquier paciente con DM2 que no había sido tratado previamente con las insulinas del estudio o que había comenzado a recibir estas insulinas durante las 4 semanas anteriores a la inclusión al estudio, era elegible para participar. Las mujeres embarazadas, en período de lactancia o que tenían la intención de quedar embarazadas fueron excluidas. Se obtuvo la aprobación del Comité de ética por parte de las autoridades argentinas, y todos los pacientes prestaron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio. Los pacientes tenían total libertad para abandonar el estudio en cualquier momento. Si lo abandonaban,

los datos recolectados serían analizados hasta el punto en que lo permitiera el consentimiento del paciente. Los eventos relacionados con la seguridad fueron informados según el protocolo. Todos los investigadores recibieron capacitación específica sobre el protocolo del estudio, cómo completar el formulario de registro clínico individual (CRF), el consentimiento informado y los procedimientos para informar cuestiones relacionadas a la seguridad.

2.3. Evaluaciones y mediciones de los resultados

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad clínica de los análogos de insulina según la incidencia de reacciones adversas serias a las drogas (RASD), incluyendo eventos hipoglucémicos mayores, relacionados con las insulinas del estudio entre la visita inicial y la final. Las evaluaciones secundarias de seguridad fueron el cambio en el número de eventos hipoglucémicos a la semana 24, el cambio en el número de eventos hipoglucémicos nocturnos durante estos períodos y la cantidad de reacciones adversas a las drogas (RAD) desde la visita inicial hasta la final. Se definieron los eventos hipoglucémicos mayores como eventos con síntomas severos del sistema nervioso central, consistentes con hipoglucemia, en los cuales el paciente no haya podido tratarse a sí mismo, y que estén acompañados de un nivel plasmático de glucosa de 56 mg/dl, o de la reversión de los síntomas después de la ingesta de alimentos o la administración de glucagón o glucosa por vía intravenosa. Se consideró evento hipoglucémico menor a cualquier evento, con síntomas de hipoglucemia o sin ellos, con un nivel plasmático de glucosa por debajo de 56 mg/dl que el paciente pudo tratar en forma autónoma. Se definieron los eventos hipoglucémicos nocturnos como un evento sintomático, característico de la hipoglucemia, que tuvo lugar por la noche, entre el horario en que el paciente se acostó después de recibir la inyección de insulina por la tarde y antes de despertarse a la mañana siguiente.

Las evaluaciones de eficacia fueron el cambio en el valor de HbA_{1c}, el nivel plasmático de glucosa en ayunas (GPA), el nivel plasmático de glucosa posprandial (GPP) y el peso corporal entre el inicio del estudio y la semana 24. Se registraron los cambios en la presión arterial sistólica (PAS) y el perfil lipídico entre el inicio del estudio y la semana 24. Todas las mediciones de laboratorio se realizaron en laboratorios locales y, por ello, estuvieron sujetas a procedimientos locales de estandarización y control de calidad. Se llevaron a cabo valoraciones de la calidad de vida (CDV) en la visita inicial y final, que se comunican en este documento. Se registró el criterio para elegir cada regimen de insulina del estudio, con el objetivo de determinar qué factores afectan los criterios de selección de un regimen específico.

2.4. Métodos estadísticos

Los análisis se realizaron sobre la cohorte completa, estratificada para el análisis, en pacientes sin tratamiento previo con insulina o con tratamiento previo con insulina, y según el regimen de análogo de insulina iniciado. Como no se trataba de un ensayo aleatorizado, la comparación entre los regímenes y la utilización previa o no de insulina se registra a modo de observación únicamente. Los regímenes de insulina iniciados fueron definidos como insulina aspártica bifásica (premezcla), insulina detemir, insulina aspártica o insulina aspártica con una insulina basal (este regimen podía incluir insulina detemir) u otros, solas o en combinación con ADOs.

Para los datos globales, el tamaño de la muestra de 20.000 se basó en la cantidad de pacientes, expuestos durante 6 meses, necesaria para confirmar, con un intervalo de confianza del 95 %, una frecuencia de una RAD $\geq$ 15 eventos/100.000 pacientes-año. Este índice, por ejemplo, detectaría tasa de eventos hipoglucémicos mayores como se informa en cualquier ensayo clínico publicado. No se realizó ningún cálculo específico de tamaño para la muestra de Argentina en forma individual. Se analizaron todas las variables, incluso las variables de seguridad y eficacia, incluyendo a todos los pacientes del estudio que contaran con los datos relevantes para dicho análisis. Se resumieron las variables continuas utilizando estadística descriptiva y las variables discretas utilizando tablas de frecuencia (n, %). Todos los análisis estadísticos fueron bilaterales, y se utilizó un nivel de significación del 5 %, especificado en forma previa, a menos que se indique lo contrario. Para el cambio en hipoglucemia desde el valor inicial, se analizó el porcentaje de pacientes que informó al menos un evento de hipoglucemia, utilizando la prueba exacta de Fisher. Se evaluaron, datos de la prevalencia más que la tasa de incidencia, ya que por la baja tasa de eventos, en circunstancias en que algunos

pacientes experimentaron eventos recurrentes, no se podía aplicar un modelo estadísticamente sensible.

Se analizó el cambio desde el valor basal de HbA_{1c}, GPA, GPP, CDV, peso corporal, PAS y lípidos, utilizando una prueba t pareada.

Novo Nordisk analizó todos los datos utilizando SAS (Versión 9.1.3).

3. RESULTADOS

3.1 Pacientes del estudio

En la Tabla I, se enumeran las características basales de los pacientes y el uso de ADOs antes de comenzar la administración de análogos de insulina para la cohorte completa y según el tratamiento previo al estudio (pacientes sin tratamiento con insulina o pacientes con tratamiento previo con insulina) para la población argentina.

En total, 607 pacientes de Argentina participaron en el estudio. Los 607 (el 100 %) pacientes fueron expuestos al fármaco y representaron el grupo completo de análisis, 526 (el 87 %) representaron el grupo de análisis de eficacia; 46 (el 8 %) abandonaron el estudio. Antes de participar en el estudio, el 45,0 % recibía solo ADOs, el 29,2 % ADOs + tratamiento con insulina, el 21,9 % solo insulina y el 4,0 % ningún medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Participaron más pacientes de sexo femenino (57,2 %) que de sexo masculino (42,8 %). La edad promedio fue 63,1 años, el IMC de 30,1 kg/m^2 con una duración de la diabetes de 12,6 años. La HbA_{1c} inicial fue 9,5 % en el grupo de pacientes que contaban con el valor de de HbA_{1c} tanto al inicio del estudio como a la semana 24 (es decir, todos los pacientes sin datos faltantes), sin embargo, la HbA_{1c} inicial fue 9,4 % cuando se consideró a la totalidad de los sujetos, independientemente que contaran con valor medido a la semana 24 o no. Según el tratamiento previo con insulina, la edad (63,2 años vs.63,0 años) y el IMC (29,9 kg/m^2 vs. 30,3 kg/m^2) fueron similares para los pacientes con y sin tratamiento previo con insulina. Para los pacientes sin tratamiento previo con insulina en comparación con los pacientes con tratamiento previo, la duración de la diabetes fue de 10,0 años vs. 15,1 años y la HbA_{1c} basal (±DE) fue 9,8 ± 2,2 % vs. 9,0 ± 2,0 %.

TABLA I. Características de los pacientes para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio

	Cohorte completa	Sin tratamiento previo con insulina	Con tratamiento previo con insulina
n (%)	607 (100)	297 (49)	310 (51)
Sexo, M/F (%)	42,8/57,2	43,4/56,6	42,3/57,7
Edad (años)	63,1 (11,6)	63,2 (11,7)	63,0 (11,6)
Peso corporal (kg)	80,6 (17,2)	79,6 (17,6)	81,5 (16,8)
IMC (kg/m2)	30,1 (5,9)	29,9 (5,8)	30,3 (6,0)
Duración de la diabetes (años)	12,6 (8,8)	10,0 (7,2)	15,1 (9,5)
HbA1c (%)	9,5 (2,1)*	9,8 (2,2)	9,0 (2,0)
ADOs previos, n (%)			
Metformina	393 (87,3)	235 (86,1)	158 (89,3)
Sulfonilureas	251 (55,8)	200 (73,3)	51 (28,8)
Tiazolidinedionas	38 (8,4)	26 (9,5)	12 (6,8)
Uno/dos/>dos	222 (49,3)/ 196 (43,6)/ 32 (7,1)	89 (32,6)/ 163 (59,7)/ 21 (7,7)	133 (75,1)/ 33 (18,6)/ 11 (6,2)

Los datos están expresados como n (%), o promedio (DE)

**El nivel inicial de HbA1c era 9,5 % en los pacientes incluidos, tanto al inicio del estudio como a la semana 24 (es decir, todos los pacientes sin datos faltantes), sin embargo, el nivel de HbA1c al inicio del estudio era 9,4 %, cuando se incluyó a todos los pacientes independientemente si faltaba o no el valor de la semana 24.*

Las razones más frecuentes que motivaron el cambio de terapia, expresadas por los médicos tratantes fueron: mejorar el control de la glucemia (90 %), disminuir la variabilidad de la glucosa en plasma (28 %) y mejorar el control del peso (25 %).

En total, 46 pacientes abandonaron el estudio, y la razón más frecuente fue la pérdida de contacto.

3.2. Cohorte completa y según el uso previo de insulina

3.2.1.Disminución del nivel de glucosa en sangre y dosis de insulina

En la cohorte completa, se tituló la dosis diaria total de insulina a las 24 semanas, hasta 45,6 ± 27,1 U/día. En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, se tituló la dosis diaria total de insulina a las 24 semanas, hasta 34,6 ± 19,3 U/día. En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la dosis de insulina antes del inicio del estudio era de 45,6 ± 25,9 U/día, la dosis inicial total fue de 45,6 ± 24,8 U/día y, a las 24 semanas, de 56,2 ± 29,3 U/día.

El control de la glucemia mejoró en forma considerable y estadísticamente significativa entre el inicio del estudio y los 6 meses subsiguientes en la cohorte completa (Tabla II: HbA_{1c} -1,8 %, $p < 0,001$; GPA -55,8 ± 77,1 mg/dl, $p < 0,001$; GPP -51,5 ± 76,2 mg/dl, $p < 0,005$), siendo de mayor magnitud, en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (Tabla II). En la Figura 1, se enumeran los datos sobre el valor de HbA_{1c} para la cohorte completa y según tratamiento previo, desde el inicio del estudio hasta la semana 24.

En total, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} < 7,0$ % se incrementó de 9,5 %, al inicio del estudio, a 28,1 %, en la semana 24.

Con respecto al uso de ADOs en la cohorte completa al momento en que los pacientes inician la terapia con insulinas análogas, se observó que se continuó con la administración de metformina en el 89,3 % de los pacientes para todos los regímenes de insulina. Los ADOs que se siguieron administrando con mayor frecuencia después de iniciar el tratamiento con análogos de insulina, para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina, fueron metformina (90,1 % y 88,5 %), sulfonilureas (42,0 % y 24,4 %) y tiazolidinedionas (5,5 % y 6,4 %). La mayoría de los pacientes, tanto aquellos con o sin tratamiento previo con insulina siguieron recibiendo 1 ADO después del inicio de la terapia con análogos de insulina (61,9 % y 79,5 % respectivamente).

3.2.2. Hipoglucemia

La tasa de episodios hipoglucémicos totales reportada durante las 4 semanas previas a las visitas del estudio fue diferente para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina en la población argentina (Tabla II). En la figura 2, se enumeran los eventos hipoglucémicos en la cohorte completa desde el inicio del estudio hasta la semana 24.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, las tasas reportadas de eventos hipoglucémicos totales se incrementaron de 0,66 a 1,46 eventos/paciente-año, asociados a un incremento

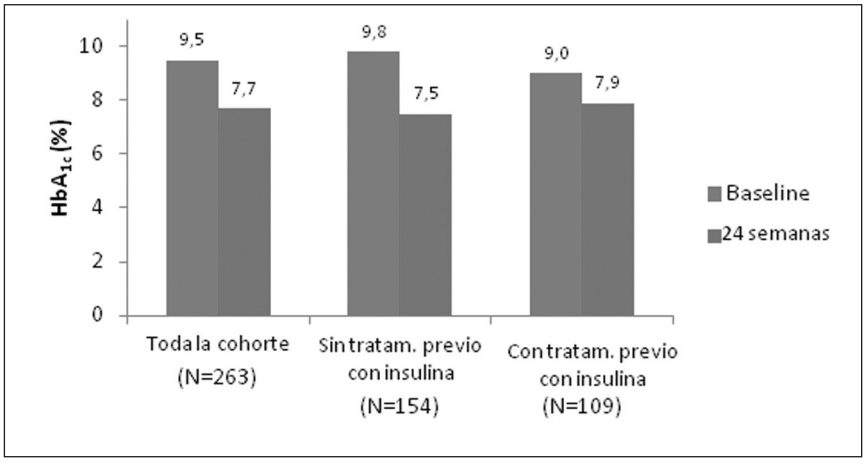

Figura 1. Nivel de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c} %) para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio

TABLA II. Control del nivel de glucosa y del peso corporal para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio y después de las 24 semanas de recibir tratamiento con análogos de insulina

		Cohorte completa		Sin tratamiento previo con insulina		Con tratamiento previo con insulina	
		Inicio del estudio	24 semanas	Inicio del estudio	24 semanas	Inicio del estudio	24 semanas
HbA1c, %	n	263		154		109	
	Inicial/24 semanas	9,5 (2,1)	7,7 (1,3)	9,8 (2,2)	7,5 (1,1)	9,0 (2,0)	7,9 (1,5)
	Cambio, p	-1,8 (2,1), <0,001		-2,3 (2,1), <0,001		-1,1 (1,8), <0,001	
GPA,	n	379		195		184	
mg/dl	Inicial/24 semanas	186,4 (73,8)	130,7 (39,8)	210,2 (78,3)	131,0 (38,7)	161,2 (59,4)	130,3 (41,0)
	Cambio, p	-55,8 (77,1), <0,001		-79,2 (83,2), <0,001		-30,9 (61,1), <0,001	
GPP,	n	23		11		12	
mg/dl	Inicial/24 semanas	194,2 (67,9)	142,7 (38,4)	209,4 (72,4)	136,6 (27,4)	180,3 (63,4)	148,3 (46,8)
	Cambio, p	-51,5 (76,2), 0,004		-72,7 (88,6), 0,021		-32,0 (60,1), 0,092	
Peso, kg	n	519		256		263	
	Inicial/24 semanas	80,6 (17,5)	81,0 (17,1)	79,5 (17,8)	80,3 (17,3)	81,6 (17,2)	81,7 (17,0)
	Cambio, p	0,4 (4,0), 0,014		0,8 (4,3), 0,003		0,1 (3,7), 0,724	
PAS,	n	509		250		259	
mmHg	Inicial/24 semanas	129,8 (13,9)	128,8 (13,2)	130,2 (14,1)	128,5 (13,3)	129,4 (13,8)	129,0 (13,1)
	Cambio, p	-1,1 (15,5), 0,126		-1,7 (16,4), 0,105		-0,4 (14,5), 0,63	
Colesterol	n	231		129		102	
total,	Inicial/24 semanas	204,6 (50,2)	199,3 (39,0)	205,7 (42,7)	201,2 (34,4)	203,3 (58,5)	197,0 (44,1)
mg/dl	Cambio, p	-5,3 (52,1), 0,123		-4,5 (46,3), 0,272		-6,3 (58,9), 0,28	
Triglicéri-	n	170		94		76	
dos, mg/dl	Inicial/24 semanas	189,9 (109,7)	159,7 (91,9)	207,1 (124,1)	157,9 (87,1)	168,6 (84,9)	162,0 (98,1)
	Cambio, p	-30,2 (116,2), <0,001		-49,2 (116,1), <0,001		-6,6 (112,8), 0,609	
Colesterol	n	150		79		71	
HDL,mg/dl	Inicial/24 semanas	43,0 (11,7)	45,4 (11,1)	43,2 (10,1)	46,1 (10,5)	42,8 (13,4)	44,5 (11,8)
	Cambio, p	2,3 (10,6), 0,008		3,0 (12,0), 0,031		1,7 (9,0), 0,125	
Colesterol	n	135		74		61	
LDL,mg/dl	Inicial/24 semanas	117,3 (34,7)	111,2 (30,3)	123,4 (32,5)	111,7 (29,2)	109,9 (36,1)	110,6 (31,7)
	Cambio, p	-6,1 (37,5), 0,059		-11,7 (39,4), 0,012		0,7 (34,2), 0,881	
Hipoglucemia (evento por paciente-año/porcentaje con evento)							
Total	Inicial/24 semanas	6,49/14,2	1,69/6,8	0,66/2,0	1,46/5,8	12,08/25,8	1,92/7,7
	[a]p	<0,0001		0,0276		<0,0001	
Menor	Inicial/24 semanas	5,57/13,3	1,69/6,8	0,48/1,7	1,46/5,8	10,44/24,5	1,92/7,7
	[a]p	0,0002		0,0127		<0,0001	
Nocturna	Inicial/24 semanas	1,69/5,3	0,25/1,2	0,13/0,7	0,24/1,1	3,19/9,7	0,27/1,4
	[a]p	0,0001		0,6757		<0,0001	
Mayor	Inicial/24 semanas	0,92/2,6	0,00/0,00	0,18/0,7	0,00/0,00	1,64/4,5	0,00/0,00
	[a]p	<0,0001		0,4998		0,0001	

Los datos están expresados como promedio (DE), n o incidencia.

[a]valor de p que corresponde a la diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento.

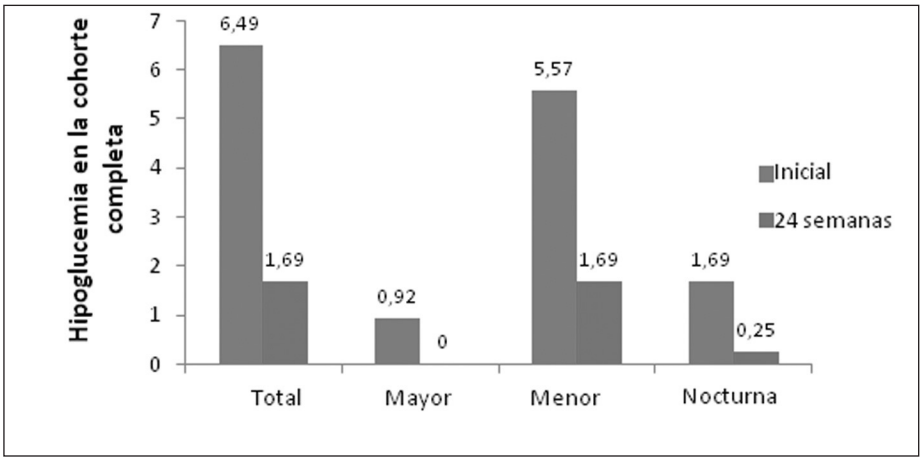

Figura 2. Eventos hipoglucémicos por paciente-año en la cohorte completa

estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en el número de pacientes afectados. En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la tasa reportada disminuyó de 12,08 a 1,92 eventos/paciente-año, antes del final del estudio, asociados a una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) del número de pacientes afectados.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, la tasa de eventos de hipoglucemia menor se incrementó de 0,48 a 1,46 eventos/paciente-año (pacientes afectados $p < 0,05$) y la tasa de eventos de hipoglucemia nocturna se incrementó de 0,13 a 0,24 eventos/paciente-año (pacientes afectados p = NS [no significativo]). En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la incidencia de eventos de hipoglucemia menor y nocturna disminuyó de 10,44 a 1,92 eventos/paciente-año y de 3,19 a 0,27 eventos/paciente-año (pacientes afectados en ambos casos $p < 0,0001$), respectivamente, durante el período del estudio.

De acuerdo al tratamiento previo al inicio del estudio, los episodios hipoglucémicos mayores se presentaban con mayor frecuencia en los pacientes con tratamiento previo con insulina (1,64 eventos/paciente-año al inicio del estudio) que en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (0,18 eventos/paciente-año al inicio del estudio), y no se registró ningún episodio en ninguno de los dos grupos durante las 24 semanas que duró el estudio (Tabla II).

3.2.3. Control del peso corporal, lípidos en sangre y presión arterial

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, se produjo un cambio estadísticamente significativo en la media de peso tras las 24 semanas (Tabla II, media + 0,8 kg, $p < 0,005$), mientras que no hubo ningún cambio significativo en el peso, en los pacientes con tratamiento previo con insulina (Tabla 2, media + 0,1 kg, p = NS).

En la cohorte completa, los niveles totales de colesterol disminuyeron ligeramente (Tabla II, -5,3 mg/dl, p = NS) después de las 24 semanas. Se registraron los niveles de colesterol-LDL (colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad) con una disminución media de 117 mg/dl a 111 mg/dl (p = NS). Se observó una disminución significativa de los niveles de triglicéridos (-30,2 mg/dl, $p < 0,001$). Durante el estudio, hubo un incremento leve de los niveles de colesterol-HDL (colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad) (+2,3 mg/dl, $p < 0,01$). En general, los resultados fueron similares para los pacientes con y sin tratamiento previo con insulina, con la excepción de una disminución significativamente mayor de los niveles de triglicéridos (-49,2 mg/dl, $p < 0,001$) y de colesterol-LDL (-11,7 mg/dl, $p < 0,05$) en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (Tabla II).

En la cohorte completa, se produjo una disminución marginal de la PAS (-1,1 mmHg, p = NS). Los niveles absolutos al inicio del estudio y a las 24 semanas, y el cambio entre estos momentos, fueron similares para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina.

3.2.4. RAD serias y eventos adversos serios

No se registraron RAD serias. Durante el estudio, 18 pacientes experimentaron 23 eventos adversos

TABLA III. Datos iniciales y a las 24 semanas sobre efectividad y seguridad según el regimen con análogos de insulina iniciado

		Sin tratamiento previo con insulina				Con tratamiento previo con insulina			
		Aspártica bifásica	Insulina detemir	Insulina aspártica aspártica	Insulina aspártica + basal	Aspártica bifásica	Insulina detemir	Insulina aspártica sola	Insulina aspártica + basal
Dosis de insulina, U/día	n	101	187	3	3	91	177	4	29
	Antes del estudio	-	-	-	-	46,7 (26,3)	42,2 (23,7)	28,5 (15,9)	59,3 (28,4)
	Inicial	27,7 (11,5)	18,8 (10,5)	32,7	36,7 (23,4)	48,8 (24,4)	41,2 (22,7)	16,8 (6,5)	60,5 (26,9)
	Sem. 24	36,7 (16,4)	33,1 (20,6)	-	50,0 (22,7)	56,6 (26,0)	52,3 (28,5)	61,0 (7,0)	68,9 (32,6)
HbA1c, %	n	61	92	0	0	41	50	3	15
	Inicial	10,3 (2,1)	9,5 (2,2)	0	0	9,3 (1,8)	8,8 (2,3)	9,5 (0,4)	8,7 (1,6)
	Sem. 24	7,5 (0,9)	7,5 (1,2)	0	0	7,9 (1,3)	8,0 (1,6)	7,0 (0,8)	7,8 (1,6)
	Cambio,	-2,8 (2,1)	-2,0 (2,1)	0	0	-1,4 (1,3)	-0,8 (2,2),	-2,6 (0,7),	-0,8 (1,2),
	p	< 0,001	< 0,001	-	-	<0,001	0,009	0,021	0,014
GPA, mg/dl	n	66	125	0	2	57	99	3	23
	Inicial	227,0 (89,8)	199,7 (68,9)	0	175,5 (36,1)	170,3 (57,9)	151,5 (60,0)	144,3 (37,8)	174,7 (51,0)
	Sem. 24	130,5 (30,8)	130,3 (41,3)	0	185,5 (106,8)	133,2 (36,4)	127,3 (44,7)	141,0 (23,3)	134,1 (39,7)
	Cambio,	-96,5 (94,8)	-69,4 (73,3)	0	10,0 (70,7)	-37,1 (64,6)	-24,2 (56,8)	-3,3 (58,1)	-40,6 (64,2)
	p	< 0,001	< 0,001	-	0,874	<0,001	<0,001	0,93	0,006
Peso corporal, kg	n	89	161	0	3	79	148	3	27
	Inicial	78,7 (19,0)	80,0 (17,2)	0	82,7 (29,0)	84,7 (17,8)	79,8 (16,5)	94,6 (34,2)	79,0 (15,9)
	Sem. 24	80,0 (18,4)	80,4 (16,6)	0	88,6 (31,0)	85,8 (17,8)	79,4 (16,1)	94,2 (31,1)	79,3 (15,8)
	Cambio,	1,4 (4,3)	0,4 (4,1)	0	5,9 (8,8)	1,1 (4,3)	-0,5 (3,4) 0,105	-0,4 (3,1)	0,3 (3,3)
	p	0,003	0,236	-	0,362	0,025	0,105	0,832	0,652
PAS, mmHg	n	92	156	0	0	84	144	3	23
	Inicial	132,1 (15,1)	129,0 (13,4)	0	0	130,8 (15,6)	129,3 (12,8)	126,7 (11,5)	126,9 (13,3)
	Sem. 24	128,5 (14,2)	128,6 (12,9)	0	0	130,7 (14,2)	128,6 (12,8)	130,0 (10,0)	125,4 (12,0)
	Cambio,	-3,7 (17,1)	-0,4 (15,9)	0	0	-0,1 (16,0)	-0,8 (13,7)	3,3 (5,8)	-1,4 (15,1)
	p	0,042	0,743	-	-	0,935	0,513	0,423	0,654
Colesterol total, mg/dl	n	53	74	0	0	41	45	3	12
	Inicial	199,3 (47,8)	210,2 (38,9)	0	0	208,2 (47,5)	206,5 (71,8)	203,0 (27,9)	180,3 (36,2)
	Sem, 24	199,5 (30,8)	203,0 (37,2)	0	0	191,1 (36,9)	204,6 (50,0)	207,0 (16,1)	186,7 (48,0)
	Cambio,	0,2 (45,2)	-7,3 (47,5)	0	0	-17,0 (48,0),	-1,9 (72,2),	4,0 (12,2),	6,4 (39,2),
	p	0,976	0,193	-	-	0,029	0,859	0,626	0,582
Triglicéridos, mg/dl	n	29	63	0	0	32	31	1	11
	Inicial	203,8 (111,7)	210,0 (131,9)	0	0	174,8 (87,7)	163,0 (88,7)	135,0 (,)	174,2 (77,2)
	Sem. 24	142,4 (51,9)	166,0 (99,4)	0	0	149,9 (60,2)	179,9 (137,5	121,0 (,)	148,9 (49,3)
	Cambio,	-61,4 (88,5),	-44,0 (128,6),	0	0	-24,9 (85,8),	16,8 (146,0)	-14,0 (,),,	-25,3 (70,9),
	p	< 0,001	0,009	-	-	0,111	0,526	<0,001	0,264
Colesterol-HDL, mg/dl	n	27	51	0	0	33	27	1	9
	Inicial	39,4 (7,6)	45,4 (10,7)	0	0	42,7 (10,8)	44,8 (15,5)	42,0(,)	39,1 (16,7)
	Sem. 24	44,6 (9,2)	47,1 (11,1)	0	0	47,1 (8,3)	42,2 (13,5)	42,0(,)	42,7 (17,3)
	Cambio,	5,2 (8,5),	1,7 (13,5),	0	0	4,4 (9,2),	-2,6 (8,6),	0,0 (,)	3,6 (4,6),
	p	0,004	0,364	-	-	0,009	0,134	<0,001	0,044
Colesterol- LDL, mg/dl	n	26	48	0	0	26	24	1	9
	Inicial	119,2 (24,5)	125,7 (36,1)	0	0	112,3 (30,9)	113,4 (35,2)	187,0 (,)	88,3 (42,5)
	Sem. 24	104,9 (26,3)	115,4 (30,3)	0	0	106,4 (31,1)	116,6 (34,1)	109,0 (,)	102,3 (27,1)
	Cambio,	-14,3 (31,8),	-10,3 (43,2)	0	0	-5,8 (30,6),	3,2 (32,2),	-78,0 (,)	14,0 (34,3)
	p	0,03	0,104	-	-	0,339	0,629	<0,001	0,255
Hipoglucemia (evento por paciente-año/porcentaje con evento)									
General	Inicial	0,00/0,00	0,90/2,7	0,00/0,00	0,00/0,00	4,52/6,5	15,57/36,2	0,00/0,00	17,77/26,7
	Sem, 24	2,19/7,4	1,11/5,1	0,00/0,00	0,00/0,00	1,86/6,0	1,52/7,4	0,00/0,00	4,93/17,2
	ap	0,0056	0,2797	-	-	1	<0,0001	-	0,5321
Menor	Inicial	0,00/0,00	0,76/2,7	0,00/0,00	0,00/0,00	3,25/6,5	13,88/33,9	0,00/0,00	14,73/26,7
	Sem. 24	2,19/7,4	1,11/5,1	0,00/0,00	0,00/0,00	1,86/6,0	1,52/7,4	0,00/0,00	4,93/17,2
	ap	0,0056	0,2797	-	-	1	<0,0001	-	0,5321
Nocturno	Inicial	0,00/0,00	0,07/0,5	0,00/0,00	0,00/0,00	1,41/1,1	4,11/14,1	0,00/0,00	4,33/13,3
	Sem. 24	0,41/2,1	0,15/0,6	0,00/0,00	0,00/0,00	0,62/2,4	0,08/0,6	0,00/0,00	0,45/3,4
	ap	0,2336	1	-	-	0,6063	<0,0001	-	0,3533
Mayor	Inicial	0,00/0,00	0,14/0,5	0,00/0,00	0,00/0,00	1,27/1,1	1,69/5,6	0,00/0,00	3,03/10,0
	Sem. 24	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00
	ap	-	1	-	-	1	0,0019	-	0,2373

Los datos están expresados como promedio (DE) a menos que se indique lo contrario. En las clasificaciones anteriores, no se pudo incluir un pequeño número de pacientes que recibían otros regímenes de insulina (n=10).

[a]valor p que corresponde a la diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento.

serios (EAS) (EAS; 0,06 eventos/paciente-año); y ninguno de ellos estuvo relacionado con las insulinas del estudio. El tipo de evento más frecuente fue: trastornos cardíacos (10 eventos en 8 pacientes), entre los cuales el infarto agudo de miocardio representó 3 de los eventos informados por 3 pacientes. De los 23 EAS totales, 10 eventos fueron mortales.

3.3. Regímenes de insulina

3.3.1. Dosis de insulina

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, la dosis inicial de insulina (0 semanas) fue más baja cuando se inició con un regimen con insulina detemir (18,8 U/día) y se incrementó a 33,1 U/día a las 24 semanas (Tabla III). Sin embargo, se observaron incrementos menores de la dosis de insulina con el resto de los análogos de insulina, aunque comenzando desde dosis iniciales más altas. Las dosis de insulina fueron entre un 10 % y un 20 % más altas a las 24 semanas que las dosis previas o iniciales. La dosis de insulina antes del inicio del estudio fue más alta en los pacientes que cambiaron a un análogo de insulina aspártica + insulina basal (59,3 U/día). Después de completar 24 semanas de tratamiento con un análogo de insulina, la dosis fue de 68,9 U/día.

3.3.2. Control de glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia

En la Tabla III, se enumeran los datos sobre la efectividad y la seguridad de los análogos de insulina al inicio del estudio y a las 24 semanas para la población argentina.

Tanto en los pacientes sin, como en aquellos con tratamiento previo con insulina, se observaron mejorías clínicamente relevantes en el control glucémico global con la mayoría de los análogos de insulina, y con una magnitud superior para el regimen de insulina aspártica bifásica 30 (Tabla III).

Sin embargo, debido a las limitaciones, tales como el bajo número de pacientes en los grupos de insulina aspártica (sola o en combinación) y a los pocos pacientes que cuentan con datos de GPP para todos los análogos de insulina (solo 23 pacientes), estos datos se consideran inapropiados para establecer cualquier conclusión.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, los casos totales reportados de hipoglucemia variaron en forma errática según el análogo de insulina, aunque el mayor incremento se registró con el regimen de insulina aspártica bifásica (pacientes afectados $p < 0,01$) (Tabla III).

En los pacientes con tratamiento previo con insulina, los casos totales reportados de hipoglucemia disminuyeron en forma notable desde el período de las 4 semanas previas al inicio del estudio hasta el mismo período previo a las 24 semanas, con un efecto mayor para aquellos pacientes que recibían insulina detemir (total pacientes afectados $p < 0,0001$). En general, los cambios observados en los eventos de hipoglucemia nocturna tendían a imitar los cambios en los eventos de hipoglucemia global (Tabla III).

No se registró ningún evento hipoglucémico mayor durante el estudio en la cohorte argentina.

3.3.3. Peso corporal, perfil lipídico y presión arterial

En la población argentina, se observó un incremento del peso corporal en el regimen de insulina aspártica bifásica, tanto en los pacientes sin tratamiento previo con insulina como en los pacientes con tratamiento previo con insulina (pacientes afectados en ambos casos, $p < 0,05$) mientras que los cambios del peso corporal no fueron significativos en el regimen de insulina detemir.

Con la excepción del regimen de insulina aspártica bifásica en pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$), ningún otro regimen de insulina mostró una mejoría significativa en la PAS, independientemente de que fueran pacientes con o sin tratamiento previo con insulina. La disminución de los niveles de colesterol total no fue significativa, ni en los pacientes sin tratamiento previo con insulina, ni en aquellos con tratamiento previo, excepto con el regimen con insulina aspártica bifásica en pacientes con tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$). Los niveles de triglicéridos disminuyeron en forma significativa solo en los regímenes con insulina aspártica bifásica e insulina detemir en los pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,01$) mientras que los cambios que se observaron en los pacientes con tratamiento previo con insulina no fueron significativos. Los niveles de HDL mejoraron en el regimen de insulina aspártica bifásica tanto en los pacientes sin tratamiento previo con insulina como en los pacientes con tratamiento previo con insulina (pacientes afectados en ambos casos, $p<0,01$), mientras que los cambios en los niveles

de HDL no fueron significativos en el regimen de insulina detemir. Los cambios en los niveles de LDL no fueron significativos, excepto para el regimen de insulina aspártica bifásica en los pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$).

Por el bajo número de pacientes con insulina aspártica (sola o en combinación) estos datos fueron considerados inapropiados para establecer conclusiones.

3.3.4. Valoraciones de la calidad de vida

Se realizaron valoraciones de la CDV en función de los siguientes parámetros: ansiedad/depresión, morbilidad, dolor/malestar, autocuidado, actividad cotidiana, estado actual de salud (índice ponderado). En la cohorte completa, se registraron mejorías significativas en la CDV después de las 24 semanas (incremento medio desde el inicio del estudio $+10,5 \pm 15,2$, $p < 0,001$).

4. Discusión

El análisis global de los datos correspondientes a los 607 pacientes argentinos, de los 66.726 pacientes con DM2 que participaron en el estudio global A_1chieve[15], demuestra con claridad que iniciar un tratamiento con análogos de insulina detemir, insulina aspártica e insulina aspártica bifásica 30, según la práctica de rutina, estuvo asociado a un mejor equilibrio entre el control de la glucemia (según la medición del valor de HbA_{1c}) y la tolerabilidad, en este estudio de 24 semanas de duración.

Este análisis de la subpoblación argentina fue similar al análisis de otras regiones geográficas de la población global[15]. Estos resultados fueron, en su mayoría, similares para todos los análogos de insulina iniciados e independientes de que fueran o no pacientes naïve de insulina al inicio del estudio. A pesar del gran descenso en el valor de HbA_{1c}, la proporción de pacientes en la población argentina (28,1 %) que alcanzó el objetivo de $HbA_{1c} < 7,0$ %, fue escasa, lo cual refleja el control deficiente de la glucemia al inicio del estudio, la corta duración del seguimiento de dicha población y una limitada titulación de las dosis de insulina a lo largo de los 6 meses del estudio, de manera similar a lo observado en los datos globales de A_1chieve[15].

Los datos globales muestran disminuciones consistentemente significativas de HbA_{1c}, GPA y GPP[15]; esto también se vio reflejado en la población argentina, donde la disminución significativa del valor de HbA_{1c} fue acompañada por la disminución de los valores de GPA y GPP. Asimismo, una disminución mayor de los niveles de HbA_{1c}, GPA y GPP tuvo lugar en los pacientes sin tratamiento previo con insulina en comparación con los niveles de los pacientes con tratamiento previo con insulina replicando los resultados observados en los datos globales.

En la población argentina, además de los hallazgos relativos a la disminución del nivel de glucosa, se observaron disminuciones marginales del nivel de colesterol total y de colesterol-LDL, y una disminución significativa de los niveles de triglicéridos. Sin embargo, se observó una disminución marginal de la PAS, que, junto con la ausencia de aumento del peso corporal, indica que, además del tratamiento con insulina, otros factores, como los cambios en el estilo de vida, también contribuyen con el estado metabólico.

Se esperaría que el aumento del peso corporal en 6 meses, asociado con una mejoría de HbA_{1c} de alrededor del 1,8 %, sería de unos 3,6 kg[36], debido a la reducción de la glucosuria y del metabolismo de la glucosa dependiente de su concentración[37]: pero esto no se observó en la población argentina. Esto sugiere que los pacientes y los equipos responsables de prestar los servicios de salud intentaron mejorar las conductas en relación al autocuidado y, al mismo tiempo, introducir análogos de insulina, lo cual fue evidente en el control de la presión arterial, el perfil lipídico y el control del peso. Aunque se observaron resultados marginales en este estudio a corto plazo, se espera una mejor respuesta a largo plazo en relación con el tratamiento general de la diabetes. Esto también sugiere que los cambios específicos del tratamiento pueden haber afectado los cambios mencionados anteriormente porque, en la región de África del Norte, que forma parte del mismo estudio global[15] se registró la menor disminución de los niveles de HbA_{1c} acompañada de un aumento cuantitativamente mayor en el peso, lo que indica que los autocuidados realizados fueron menos efectivos que en otras de las regiones que formaban parte del mismo estudio.

Las grandes disminuciones de los niveles de HbA_{1c} luego de 24 semanas de la administración de análogos de insulina se asociaron con ausencia de reportes de reacciones adversas serias asociadas a las drogas (RASD) y con baja incidencia de hipoglucemia. Por lo general, la mejoría del control glucémico está asociada a un incremento del riesgo de hipoglucemia.

En la población argentina, la tasa de eventos hipoglucémicos total disminuyó de 6,5 eventos/paciente-año al inicio del estudio a 1,7 eventos/paciente-año al término de 24 semanas, similar a la disminución que se observó en los datos globales de A_1chieve (15). El porcentaje de disminución de la tasa de eventos fue alta, sin embargo, la tasa de eventos fue baja, en concordancia con otros reportes de hipoglucemia en pacientes con DM2[22,24,38]. Esto sugiere buenos comportamientos respecto del autocuidado y no se puede descartar la posibilidad de que el investigador registre eventos hipoglucémicos a las 24 semanas de una manera distinta a la que empleó al inicio del estudio[15].

Los pacientes sin tratamiento previo con insulina, en general, experimentaron un incremento leve en la tasa total de hipoglucemia tanto en la población global como en la población argentina. Estos resultados fueron similares a los de un estudio global previo[32]. Los valores iniciales de hipoglucemia variaron considerablemente en las regiones incluidas en la población global, pero todos estos valores registraron disminuciones en la tasa total de hipoglucemia[15].

Tal como se esperaba, las diferencias en la tasa de hipoglucemia para los análogos de insulina se vieron afectadas por el tipo de tratamiento antes del inicio del estudio tanto en la población global[15] como en la población argentina. Los pacientes con tratamiento previo con insulina registraron la disminución estadísticamente más significativa de la tasa de eventos hipoglucémicos en pacientes cuyo tratamiento fue cambiado a insulina detemir.

De manera similar a lo observado en la cohorte global, en el grupo de pacientes argentinos sin tratamiento previo con insulina se observó un incremento de la tasa de hipoglucemias totales, así como del peso corporal.

En relación a las dosis de insulina utilizadas, en la cohorte completa, el ajuste general de la dosis de insulina que se aplicó después del período inicial del estudio fue pequeño tanto en la población global como en la población argentina.

Las valoraciones de la CDV se realizaron durante la visita inicial y la final en función de diversos parámetros, y se registraron mejorías significativas en la población argentina. Estos resultados fueron similares a los del estudio global[15].

Limitaciones del estudio

Hubo limitaciones respecto del diseño del estudio para explorar otros resultados importantes relacionados con la enfermedad y con el tratamiento. Se pudieron registrar algunos factores, como los medicamentos concomitantes y la ingesta en la dieta, sin embargo, esta última aún no se puede medir adecuadamente. Este estudio tuvo algunas limitaciones por ser un estudio no aleatorizado y por falta de un plan de tratamiento estandarizado y una rama control, y porque la mayoría de los parámetros de seguridad y eficacia se basaron sobre lo que recordaban los pacientes, sobre distintos registros o información suministrados por ellos. Se desconocen las circunstancias bajo las cuales la atención de los pacientes quedó a cargo de los investigadores, y es posible que estas circunstancias hayan sido un desencadenante para iniciar un tratamiento con insulinas modernas y, al mismo tiempo, mejorar otros aspectos del cuidado de la diabetes. Asimismo, no podemos descartar que los resultados se hayan visto afectados por la participación en sí misma de los pacientes en el estudio, ya que se conoce que aquellos sujetos que participan en distintos protocolos de investigación intensifican su conducta de control. Debemos aclarar sin embargo, que no hubo una directiva específica en relación a cambios en el patrón alimentario, nivel de actividad física o intensificación del automonitoreo, ya que en este sentido, los pacientes continuaron con el tratamiento instituido previamente por su médico tratante, según su práctica habitual.

El estudio A_1chieve fue llevado a cabo con el objetivo de estudiar la heterogeneidad de los sistemas de salud en el mundo e identificar de qué manera los aspectos culturales, los recursos y, quizás, la influencia genética, pueden tener distintos efectos sobre el perfil de seguridad y eficacia de los diversos análogos de insulina[15]. Los resultados para la población argentina fueron, en gran parte, similares a los del resto de las regiones incluidas en este estudio, y no se observaron diferencias notorias.

CONCLUSIÓN

En resumen, en los pacientes cuyo nivel de HbA_{1c} reflejaba un manejo deficiente de la diabetes, iniciar un tratamiento con un análogo de insulina, ya sea en un paciente con tratamiento previo con insulina o sin dicho tratamiento, es una gran oportunidad para lograr amplias mejorías en el autocuidado y en el control metabólico, independientemente del tipo de insulina que se utilice. Asimismo se podría reducir el riesgo cardiovascular, considerando que se puede esperar una mejoría del perfil lipídico a

largo plazo con control de la presión arterial, a pesar de que esta mejoría haya sido marginal en este estudio a corto plazo. Además, el hecho de iniciar un tratamiento con análogos de insulina en la población argentina no estuvo asociado a ningún problema relacionado a la tolerabilidad ni a la seguridad, especialmente, problemas de hipoglucemia o de peso corporal. El análisis de estos resultados del estudio A_1chieve permitirá definir los factores predictores de cambios en el perfil metabólico y diagramar guías para el manejo de la diabetes. Las decisiones o los cambios que podrían modificar las guías para el manejo de la diabetes, como el resultado del estudio A_1chieve, también podrían aplicarse directamente a la población argentina, ya que los resultados obtenidos en esta población son similares a los resultados globales.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a todos los investigadores y a los pacientes por su participación en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden. Último acceso 25/04/2013
2. Nota descriptiva N° 312, Diabetes, Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/. OMS 2011.
3. Diabetes Atlas, quinta edición, Federación Internacional de Diabetes, 2011.
4. **Carulli L, Rondinella S, Lombardini S, Canedi I, Loria P, Carulli N.** Review article: diabetes, genetics and ethnicity. Aliment Pharmacol Ther: 22(Suppl 2):16-19; 2005
5. **Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Li X, Leske MC.** Barbados Eye Study Group. Diabetes in a Caribbean population: epidemiological profile and implications. Int J Epidemiol: 31(1):234-9; 2002
6. **Ferrante D, Linetzky B, Konfino J,King A, Virgolini M, Laspiur N.** Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. Rev. Argentina Salud Pública:2(6):34-41; 2011
7. **Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA:281(21):2005-12; 1999
8. **Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR.** For the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care: 25(2):330-6; 2002
9. **Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P.** IDMPS Investigators. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). Diabetes Care: 32(2):227-33; 2009
10. **Davidson JA, Blonde L and Jellinger PS.** The ACE/AACE Diabetes Recommendations Implementation Task Force. Implementation conference for ACE outpatient diabetes mellitus consensus conference recommendations: position statement. Jacksonville, Fla: American Association of Clinical Endocrinologists; 2005
11. **Saydah SH, Fradkin J and Cowie CC.** Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA: 291(3):335-42; 2004
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care:36(Suppl 1):S11-S66; 2013
13. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br Med J:321(7258):405-12; 2000
14. **Malmberg K** for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. British Medical Journal:314(7093):1512-5; 1997
15. **Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y.** An observational non-interventional study of patients with diabetes initiating or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: The A_1chieve study. Diabetes Research and Clinical Practice: 94(3):352-63; 2011
16. **Spellman CW.** Insulin therapy for maximal glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. JAOA:107(7):260-9;2007
17. **Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinebreil L**; International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes Care: 28(11):2673-9; 2005
18. **Korytkowski M.** When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord: 26(3):S18-24; 2002
19. Levemir® Penfill® 100/ml, Levemir® FlexPen® 100 U/ml Summary of Product Characteristics. Novo Nordisk A/S; Revisión 12 – Publicado el 6 de agosto de 2009
20. NovoRapid® 100 IU/ml vial, Penfill®, FlexPen®, InnoLet® y NovoLet® Summary of Product Characteristics December 2009. Publicado en la página de inicio

de la *European Medicines Agency*, 17 de diciembre de 2009.
21. NovoMix® 30 Summary of Product Characteristics; Versión 19-2.1; Fecha de aprobación 13 de octubre de 2009
22. **Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, Shah S, Shestakova M, Wenying Y**. IMPROVE Study Group Expert Panel. The IMPROVE study - a multi-national, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. Int J Clin Pract: 62(11):1809-19; 2008
23. **Fajardo MC, Hernández HC and Rivas FM.** Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. Diabetic Med: 25(8):916-23; 2008
24. **Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B.** Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther: 28(10):1569-81; 2006 [Fe de erratasen: Clin Ther: 28(11):1967;2006]
25. **Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P**. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulinnaïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Care: 29(6):1269-74; 2006 [Fe de erratasen: Diabetes Care: 30(4):1035; 2007]
26. **Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B**; PREFER Study Group. Comparison of insulin analogue regimens in patients with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab:11(1):45-52; 2009
27. **Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K.** A comparison of two intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the STEP-Wise™ randomized study. Endocr Pract:17(5):727-36; 2011
28. **Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, Vaz JA**. Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. Curr Med Res Opin: 24(3):645-52; 2008
29. **Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Meriläinen M, King A, Robinson A, Sreenan S**; PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. Diabetes Obes Metab: 10(1):75-81; 2008
30. **Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MAl.** Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetología: 47(4):622-9; 2004
31. **Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, Shutler SD, Stephens JW, Home PD.** Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in patients with Type 1 diabetes. Diabet Med: 23(3):285-92; 2006
32. **Vergès B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan Vl.** Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. Diabetes Metab Res Rev: 28(1):97-105; 2012
33. **Ligthelm RJ.** Insulin analogues: how observational studies provide key insights into management of patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin: 27(12):2343-55; 2011
34. **Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, Shah S, Shestakova M, Wenying Y.** IMPROVE™ Study Group Expert Panel. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study. Int J Clin Pract: 63(3):522-31; 2009
35. **Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I.** The A_1chieve study: a 60,000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogues in daily clinical practice. Diabetes Res Clin Pract: 88(Suppl. 1):S11-6; 2010
36. **Yki-Jarvinen H.** Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care: 24(4):758-67; 2001
37. **Ravikumar B, Carey PE, Snaar JE, Deelchand DK, Cook DB, Neely RD, English PT, Firbank MJ, Morris PG, Taylor R.** Real-time assessment of postprandial fat storage in liver and skeletal muscle in health and type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab: 288(4):E789-97; 2005
38. **Martorella AJ.** Iatrogenic hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: comparison of insulin analog premixes and human insulin premixes. Postgrad Med:123(4):7-16;2011

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 • Nº 4

TRABAJO ORIGINAL

Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles

Subclinical Hypothyroidism in Infertile Women

Urdaneta JM[1], Labarca L[2], García J[3], Levy A[1], Cepeda M[3], Marcucci R[1], Baabel Romero N[4], Mujica A[4]

[1]Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Departamento de Morfofisiopatología, [2]Posgrado de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, [3]Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología, [4]Alumno Escuela de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

RESUMEN

Objetivo: Comparar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) entre mujeres con infertilidad primaria (IP) y secundaria (IS) asistidas en la consulta de ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza", en Maracaibo, estado Zulia.
Métodos: Investigación comparativa y aplicada, con diseño de tipo no experimental, contemporáneo transeccional y de campo en la cual se incluyeron 100 mujeres con infertilidad, separadas en dos grupos pareados en relación con el tipo de infertilidad, a las cuales se les determinó el perfil hormonal tiroideo: hormona estimuladora del tiroides (TSH), tiroxina libre (FT4) y triiodotiroxina libre (FT3).
Resultados: No se evidenciaron diferencias estadísticas significativas entre las mujeres con IP o IS, en cuanto a edad, menarquía, sexarquía, número de parejas y tiempo de convivencia. En las mujeres **con** IP prevaleció el factor ovulatorio (50 %) seguido del tubo-peritoneal (34 %), mientras que entre las pacientes con IS el factor principal fue el tubo-peritoneal (38 %) seguido del ovulatorio (28 %); mostrando solamente el factor ovulatorio una diferencia significativa ($p< 0,05$). Se determinó que las pacientes con IP presentaron significativamente concentraciones más elevadas tanto de la TSH (3,14 ± 2,08 vs. 2,33 ± 1,59; $p< 0,05$) como de FT4 (1,19 ± 0,37 vs. 1,04 ± 0,25; $p< 0,05$); determinándose una prevalencia de HSC en mujeres infértiles del 17 %; siendo más frecuente y significativo en el grupo de mujeres con IP que en las pacientes con IS (26 % vs. 8 %; OR [IC95%]= 4,04 [1,26 -13,43]; $p < 0,05$), en tanto que según la severidad del HSC todos los casos detectados en ambos grupos se encontraban dentro del grado I.
C**onclusión:** Existe una mayor prevalencia de HSC entre las mujeres con IP que en las pacientes con IS.
Rev Argent Endocrinol Metab 50:233-240, 2013

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Infertilidad, hipotiroidismo subclínico, TSH

ABSTRACT

Objective: To compare the frequency of subclinical hypothyroidism (SCH) among women with primary (PI) and secondary infertility (SI) who presented for gynecology consultation at Maternity "Dr. Armando Castillo Plaza" in Maracaibo, Zulia state.
Methods: Comparative and applied research with non-experimental, contemporary transactional and field design, including 100 women with infertility, separated into two groups matched for the type of infertility. Thyroid hormone profile: thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyroxine (FT3) were measured in these women.
Results: There were no statistically significant differences between women with PI or secondary SI, in terms of age, menarche, sexarche, number of partners and length of cohabitation. In women with PI the

Recibido: 20-12-2012 Aceptado: 19-04-2013

Correspondencia: José Urdaneta - Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
Tel. móvil: 58-414-6173150 - e-mail: doctorjrum@hotmail.com

ovulatory factor prevailed (50 %) followed by the tube-peritoneal (34 %), while among patients with SI the main factor was the tube-peritoneal (38 %) followed by the ovulatory (28 %); only the ovulatory factor showed a significant difference ($p < 0.05$). PI patients had significantly higher concentrations of both TSH (3.14 ± 2.08 vs. 2.33 ± 1.59, $p < 0.05$) and FT4 (1.19 ± 0, 37 vs. 1.04 ± 0.25, $p < 0.05$); the prevalence of SCH was determined at 17% in infertile women, being more frequent and significant in the PI group of women than in SI patients (26 % vs. 8 %, OR [95 % CI] = 4.04 [1.26-13.43], $p < 0.05$), while according to the severity of SCH all cases detected in both groups were within grade I.
Conclusion: There is a higher prevalence of SCH in women with PI than in patients with SI. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:233-240, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Infertility, Subclinical Hypothyroidism, TSH

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se considera como la inhabilidad para procrear después de un año de vida sexual activa no protegida por algún tipo de contracepción[1, 2]. Suele llamarse infertilidad primaria cuando afecta a parejas que nunca han tenido hijos y secundaria cuando, tras una gestación, existe la imposibilidad de volver a gestar o culminar un embarazo[3]. Se estima que afecta al 10 % de la población en edad reproductiva[2]; sin embargo, las tasas globales de infertilidad varían dramáticamente desde 5 % en países desarrollados hasta más del 30 % en el África Subsahariana[4]. En los Estados Unidos de Norteamérica, se ha estimado que existen aproximadamente entre 10 % a 15 % de parejas infértiles[5], estimándose de acuerdo a datos tomados de la encuesta nacional de crecimiento familiar, que cerca de 9,3 millones de mujeres están usando actualmente o han utilizado los servicios de infertilidad[4].

A pesar de que el hipotiroidismo establecido se ha relacionado con alteraciones menstruales e infertilidad, el hipotiroidismo subclínico no ha tenido un impacto significativo sobre el sistema reproductor tanto en hombres como en mujeres[6]; sin embargo, se ha reportado que la disfunción tiroidea: Hipotiroidismo subclínico (HSC) y la autoinmunidad tiroidea (AIT) se vinculan a alteraciones reproductivas en la mujer[7,8].

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un diagnóstico bioquímico definido por un rango de niveles normales de T4 libre y unos valores elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)[9-13], pudiendo los pacientes tener o no síntomas atribuibles al hipotiroidismo[10]. Esta entidad afecta al 4-10 % de la población[9, 11], siendo su incidencia notablemente mayor que la disfunción franca[14] y su prevalencia es mayor en las mujeres, alcanzando hasta un 20 % en las mujeres mayores de 60 años[15]. Actualmente se desconoce la alteración fisiopatológica que da origen al cuadro. Sin embargo, la positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) no solo confirma la etiología autoinmune sino que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo franco[9]. La disfunción tiroidea está implicada en un amplio espectro de desórdenes reproductivos que van desde el desarrollo sexual anormal hasta las irregularidades menstruales y la infertilidad anovulatoria[16,17].

Se ha descrito que del 2 al 13 % de las pacientes que consultan por infertilidad, presentan HSC, así como se ha reportado que las pacientes con esta entidad presentan con frecuencia anovulación, metrorragias y abortos de repetición, esto último relacionado significativamente con la presencia de anticuerpos antitiroideos en las pacientes[15]. A pesar de que se conoce que la disfunción tiroidea es una condición que reduce tanto la probabilidad de quedar embarazada como afecta adversamente el pronóstico del embarazo, sin embargo, la información científica acerca de la relación de los trastornos tiroideos con la infertilidad es escasa y la asociación con una causa particular de infertilidad no ha sido analizada a fondo[17].

Por tanto, el estudio del hipotiroidismo subclínico en las pacientes con infertilidad, permitirá identificar en mujeres en edad reproductiva la presencia de un fenómeno que constituye una alerta para la presencia de infertilidad; de modo de tomar acciones para lograr la reproducción de la pareja y la continuidad de la especie humana[18]. En virtud de estos planteamientos, surgió la necesidad de comparar la frecuencia de HSC entre mujeres con

infertilidad primaria y secundaria asistidas en la consulta de ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza", en Maracaibo, estado Zulia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Investigación de tipo comparativa con diseño no experimental y contemporáneo transeccional, en la cual se seleccionó una muestra intencionada y no probabilística compuesta por 100 mujeres infértiles atendidas en la consulta ginecológica de la Maternidad Dr. Armando Castillo Plaza de Maracaibo, Venezuela; estas fueron divididas en dos grupos pareados de 50 sujetos cada uno, denominados: Grupo A y Grupo B, conformados por mujeres con IP e IS, respectivamente. Se incluyeron pacientes que no habían podido quedar embarazadas luego de un año de actividad sexual con pareja única o que no hubiese culminado a término un embarazo, que no utilizaran métodos contraceptivos, que no presentaran enfermedades concomitantes o patologías tiroideas reconocidas, y que manifestaron deseo voluntario de participar en la investigación. Asimismo, se excluyeron pacientes cuya infertilidad fuese debida a factor masculino exclusivamente o que se negaran a suministrar su consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Para la ejecución de esta investigación, cada una de las pacientes seleccionadas fueron informadas sobre los propósitos de la investigación y previo consentimiento informado se incluyeron finalmente en la misma. Esto con el propósito de dar cumplimiento con los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Seguidamente, se citaron para efectuarles una evaluación integral durante la consulta ginecológica, la cual incluyó el examen físico de la región cervical y palpación de la glándula tiroidea, asentándose los datos pertinentes en una ficha de trabajo diseñada para tal fin.

Asimismo, se procedió a realizarles los análisis sanguíneos respectivos para la evaluación de la función tiroidea, para lo cual a cada paciente, previo ayuno de 8 horas, se les tomó mediante acceso venoso periférico cinco (5) mililitros de sangre venosa, los cuales fueron vertidos en un tubo seco para la determinación de los niveles séricos de hormonas. Para la medición de los niveles séricos de las distintas hormonas tiroideas se utilizó el ensayo inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida (DPC, Los Ángeles, CA. EE.UU.) y el método inmunoradiométrico de fase sólida basado en anticuerpos monoclonales y policlonales anti-TSH (IRMA/DPC. Los Ángeles, CA. EE.UU.) en el caso de la TSH. Para las determinaciones de T4 libre y T3 libre se emplearon radioinmunoensayos de fase sólida basados en tubos recubiertos de anticuerpo (DPC, Los Ángeles, CA. EE.UU.).

Los rangos de referencia utilizados para definir un perfil tiroideo normal fueron:

(a) TSH (0,3-4,5 uUI/mL)
(b) T4 libre (0,8-1,8 ng/dL)
(c) T3 libre (1,5-4,5 pg/mL)

Se definieron los casos de HSC como aquellas pacientes que presentaron elevación de la TSH por encima de 4,5 uUI/mL con niveles normales de las otras hormonas tiroideas circulantes[10,11]. Asimismo, se clasificó el HSC de acuerdo con la intensidad del aumento de la concentración de TSH en grado I (4,5-9,9 mU/L) grado II (10-20 mU/L) o grado III (> 20 mU/L)[13].

Los datos obtenidos de la aplicación del instrumento diseñado, se tabularon en una base de datos y posteriormente se procesaron mediante el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 17; ejecutándose un tratamiento estadístico de tipo descriptivo, expresándose estos datos mediante medidas de tendencia central: frecuencias absolutas y relativas como porcentajes, medias y desviación estándar (DE). Asimismo, para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre grupos se utilizaron la prueba T de Student para datos cuantitativos y la prueba del Chi cuadrado para datos cualitativos, ambas con un nivel de significancia del 95 % ($p < 0,05$). Todos estos resultados se presentaron mediante el uso de tablas de distribución de frecuencias.

RESULTADOS

A continuación se presenta el análisis de la comparación de la frecuencia del diagnóstico de HSC entre 50 mujeres con IP y 50 con IS, atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza" de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Estas fueron evaluadas mediante una prueba de laboratorio que identificó los niveles de las hormonas tiroideas.

En primer lugar se presenta el análisis descriptivo cuantitativo de algunas de las principales características presentes en las pacientes incluidas en esta investigación. En cuanto a la edad promedio de las pacientes infértiles se encontró alrededor de los 31-32 años. Por su parte, la edad de la menarquía y de la sexarquía estuvo en ambos grupos

alrededor de los 12 y 19 años, respectivamente. Al indagar acerca del número de parejas o compañeros estables a lo largo de toda la vida, las pacientes de ambos grupos manifestaron aproximadamente 2 parejas, siendo el tiempo de convivencia con su pareja actual de aproximadamente de 7 años. El análisis cuantitativo pareado entre estas características de ambos grupos no evidenció diferencias estadísticas significativas entre las mujeres con infertilidad primaria o secundaria; lo cual, manifiesta la homogeneidad de la muestra.

En la Tabla 1 se presenta el análisis cualitativo de algunas manifestaciones y antecedentes clínicos registrados en las pacientes evaluadas de ambos grupos. Como puede verse predominó en las mujeres tanto con infertilidad primaria como secundaria el antecedente de leucorreas y el diagnóstico de Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI), seguido de infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), neoplasias intraepiteliales, hemorragias uterinas o tratamientos sobre el cuello uterino. Cabe destacar que ninguno de estos antecedentes mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

Las causas de infertilidad observadas en el grupo de mujeres con alteraciones en su capacidad reproductiva se presentan en la Tabla 2, donde se puede evidenciar que en el grupo con infertilidad primaria prevaleció el factor ovulatorio (50 %) seguido del tubo-peritoneal (34 %) de las pacientes, mientras que entre las mujeres con infertilidad secundaria el factor principal fue el tubo-peritoneal (38 %) seguido del ovulatorio (28 %); mostrando solamente el factor ovulatorio una diferencia significativa ($p < 0,05$). Cabe resaltar que en 24 % de las mujeres con infertilidad primaria y en 20 % con infertilidad secundaria, la causa de la infertilidad era mixta, es decir, debido a algún factor femenino en conjunto con el factor masculino.

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de la función hormonal tiroidea en mujeres con infertilidad; evidenciándose que las pacientes con infertilidad primaria presentaron significativamente concentraciones más elevadas tanto de la hormona estimulante de la tiroides ($3,14 \pm 2,08$ vs. $2,33 \pm 1,59$; $p < 0,05$) como de la hormona tironina (T4) libre ($1,19 \pm 0,37$ vs. $1,04 \pm 0,25$; $p < 0,05$), mientras que los niveles de

TABLA I. Antecedentes clínicos con infertilidad primaria y secundaria

Alternativas	GRUPO A (Infertilidad primaria)		GRUPO B (Infertilidad secundaria)		p*
	Fa	Fr (%)	Fa	Fr (%)	
• E.P.I.	18	36.00	20	40.00	0.836
• Leucorreas	32	64.00	28	56.00	0.540
• VPH	05	10.00	04	08.00	0.726
• Neoplasia intraepitelial	07	14.00	06	12.00	0.766
• Hemorragia uterina	04	08.00	05	10.00	0.726
• Tx. sobre cuello uterino	01	02.00	02	04.00	0.557

N = 50 para cada grupo
**Chi cuadrado con una significancia estadística de p < 0.05.*

TABLA II. Etiología de la infertilidad en mujeres con infertilidad primaria y secundaria

Causas	GRUPO A (Infertilidad primaria)		GRUPO B (Infertilidad secundaria)		p*
	Fa	Fr (%)	Fa	Fr (%)	
• Cervicales	06	12.00	03	06.00	0.484
• Uterinas	05	10.00	06	12.00	0.749
• Tubo-peritoneal	17	34.00	19	38.00	0.835
• Ovulatorias	25	50.00	14	28.00	0.040
• Mixtas	12	24.00	10	20.00	0.809

N = 50 para cada grupo
** Chi cuadrado con una significancia estadística de p < 0.05.*

TABLA III. Función hormonal tiroidea en mujeres con infertilidad primaria y secundaria

Análisis	GRUPO A (Infertilidad primaria) X ± DE	GRUPO B (Infertilidad secundaria) X ± DE	t	p*
• TSH	3,14 ± 2,08	2,33 ± 1,59	2,189	0,030
• T4 libre	1,19 ± 0,37	1,04 ± 0,25	2,615	0,011
• T3libre	2,35 ± 0,73	2,46 ± 0,61	0,843	0,401

N = 50 para cada grupo
** Comparación de medias por T de Student con una significancia estadística p <0,05*

TABLA IV. Diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad primaria y secundaria

Análisis	GRUPO A (Infertilidad primaria)		GRUPO B (Infertilidad secundaria)		OR (IC95%)*	p**
	Fa	Fr (%)	Fa	Fr (%)		
• Hipotiroidismo subclínico	13	26,00	04	08,00	4,04 (1,26 -13,43)	0,033
• Eutiroidea	37	74,00	46	92,00		

N = 50 para cada grupo
**Análisis de regresión logística*
***Chi cuadrado con una significancia estadística de p < 0,05.*

la hormona triiodotironina (T3) libre no mostraron diferencias significativas (p > 0,05).

Como puede verse en la Tabla 4 el diagnóstico de HSC se efectuó con mayor frecuencia en el grupo de mujeres con infertilidad primaria que en las pacientes con infertilidad secundaria (26 % vs. 8 %), diferencia que mostró significancia estadística (p< 0,05); en tanto que según la severidad del HSC todos los casos detectados en ambos grupos se encontraban dentro del grado I. Asimismo, la totalidad de estos casos arrojó una prevalencia de HSC en mujeres infértiles del 17 %, presentando las mujeres con infertilidad primaria un riesgo significativo de 4 veces más probabilidad de presentar HSC.

DISCUSIÓN

Aunque el protocolo para la evaluación de la infertilidad en diferentes instituciones puede variar entre una clínica y otra, la mayoría de los centros de infertilidad incluyen como parte de la evaluación inicial de estas pacientes el estudio de la función tiroidea mediante la determinación de los niveles de las hormonas producidas por esta glándula o que actúan sobre ella; puesto que su alteración podría estar interfiriendo con la alteración de la capacidad reproductiva[19]. No obstante, los estudios en Venezuela sobre el impacto de HSC en la infertilidad son escasos, siendo la relación entre estas dos variables evaluada de manera retrospectiva y no controlados en la mayoría de los estudios encontrados en la literatura médica internacional[20]. A pesar de que esta entidad representa uno de los principales factores etiológicos de la infertilidad y por tanto, debe tenerse en cuenta al tratar las pacientes con infertilidad[21].

En cuanto a las características de las mujeres estudiadas, se consiguió un importante porcentaje de mujeres con infertilidad por factor ovulatorio, sobre todo, entre las pacientes con infertilidad primaria; en otro estudio realizado en este mismo centro de salud, se consiguió un elevado porcentaje de infertilidad por factor ovulatorio asociado con el diagnóstico de insulinoresistencia y Síndrome de Ovarios Poliquísticos[22].

En este contexto, se ha reportado que la infertilidad femenina se produce en aproximadamente el 37 % de las parejas infértiles y es causada en más de la mitad de ellos por trastornos ovulatorios[23]; tal cual, como se presentó en el grupo de pacientes con infertilidad primaria. Asimismo, en otro estudio[24] se reportó una prevalencia de HSC significativamente mayor entre las mujeres infértiles con desórdenes ovulatorios (20,5 %) que en las que tenían una ovulación normal (8,3 %).

Se conoce que en mujeres en edad fértil, el hipotiroidismo conduce a cambios en la duración del ciclo y la cantidad de sangrado, como por ejemplo, oligomenorrea y amenorrea, polimenorrea y menorragia. Esta última es probablemente debido a una hemorragia debido a la interrupción de estrógeno secundario a la anovulación[25]. Esta razón podría explicar el porcentaje de mujeres infértiles participantes de este estudio que refirieron hemorragias uterinas.

Al evaluar la función hormonal tiroidea en estas pacientes se encontró que las pacientes con infertilidad primaria presentaban significativamente ($p < 0,05$) concentraciones más elevada de las hormonas TSH; resultado que difiere de otras investigaciones[17, 26] que han señalado que no existe una correlación entre los niveles de TSH con el tipo de esterilidad ($p < 0,11$). Asimismo, las mujeres con IS presentaban significativamente ($p < 0,05$) niveles menores de T4 en suero sanguíneo al compararlas con las pacientes con IP, aunque dentro de rangos normales. Situación que pudiese denotar que estas mujeres con IS se podrían encontrar en un inminente riesgo de progresión al hipotiroidismo primario franco, el cual se manifestaría con niveles elevados de TSH sérica y bajos de T4 libre[10]. También debe recordarse la gran sensibilidad que presentan los servomecanismos negativos reguladores de la función del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, siendo frecuente detectar valores de TSH entre 4-15 mU/L cuando los valores de T4 libre disminuyen ligeramente hasta 0,6 ng/dL o inclusive si se encuentran en el valor inferior del rango de normalidad[13].

De igual manera, los resultados encontrados revelaron una prevalencia total de HSC del 17 % en todas las mujeres con infertilidad. Sin embargo, al discriminarla según el tipo de infertilidad las pacientes con infertilidad primaria presentaron porcentajes significativamente más elevados (26 % vs 8 %, $p < 0,05$), siendo la totalidad de los casos HSC del grado I (TSH 4,5-9,9 mU/L). En este sentido, Biondi[27] ha señalado que alrededor del 75 % de los pacientes con HSC presenta una enfermedad leve o grado I.

Esta prevalencia diagnosticada difiere de la reportada por otras investigaciones[17, 28] quienes encontraron una mayor prevalencia de HSC entre las mujeres con infertilidad secundaria (15 % vs. 6,5 % y 4,5 % vs. 10,5 %; respectivamente). Asimismo, la prevalencia detectada en las mujeres con infertilidad primaria es muy superior que la de 11,8 % reportada por otros autores[19] al analizar las hormonas tiroideas en una muestra de 735 mujeres con infertilidad primaria.

De igual forma, la prevalencia determinada en esta serie de mujeres con incapacidad reproductiva fue mucho menor que la del 23 % detectada por Michalakis[29], en una cohorte de 1.231 mujeres que solicitaban técnicas de reproducción asistida. Esta diferencia tal vez sea debida a que en la institución ámbito de estudio no se ofrecen tratamientos con tecnologías de reproducción asistida y por tanto la afluencia de pacientes es menor. Sin embargo, es cercana tanto a la prevalencia reportada por Abalovich y col.[30], luego de comparar mujeres infértiles con controles fértiles (13,9 % vs. 3,9 % de los controles, $p < 0,002$), como al 17,6% de HSC en mujeres estériles presentada por Mitelberg y col.[31].

Algunos otros estudios, recomiendan la realización del test de TRH para detectar casos de HSC en mujeres infértiles, que podrían pasar desapercibidos. En este aspecto se ha reportado que esta prueba ha sido útil para detectar HSC en 12,7% de los casos de infertilidad[30], mientras que en otro estudio[31] se consiguieron diferencias significativas entre los valores de TSH basal de las pruebas de TRH normales (1.8 uUI/ml) y patológicas (4.5 uUI/ml). Igualmente, en la investigación realizada por Abalovich y col.[30] señala que las tasas de HSC han sido más elevadas, al discriminarse las pacientes con falla ovárica precoz (40 %, $p < 0,0001$), patología tubárica (18,2 %; $p < 0,002$) o disfunción ovulatoria (15,4%; $p < 0,003$).

Por su parte, al compararse pacientes infértiles y abortadoras habituales, en estas últimas el porcentaje de HSC resultó significativamente más alto[32]. Asimismo, existe una clara asociación entre la presencia de anticuerpos tiroideos y el riesgo de aborto (OR= 2,73; IC95%= 2,20-3,40)[33]. Sin embargo, a pesar del mayor riesgo de aborto observado en las mujeres con hipotiroidismo franco o subclínico se requieren mayores estudios para establecer claramente la asociación entre la enfermedad tiroidea y el aborto[34].

Como puede inferirse de los resultados presentados, ante la prevalencia de HSC encontrada en esta población de mujeres con incapacidad reproductiva, es recomendable la medición de TSH en el "screening" de las pacientes infértiles. Asimismo, se aconseja determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos[32], principalmente cuando los niveles de TSH superan las 10 mU/L (6), por lo que en

esta investigación, si bien pudiese considerarse una limitación del estudio no haber considerado la evaluación de la autoinmunidad, al encontrarse la totalidad de los casos de HSC detectados con valores inferiores a esta cifra (Grado I). Según el criterio de estos autores no sería imprescindible su determinación.

Cabe recordar que la detección de esta entidad no solo beneficiaría a estas mujeres desde el punto de vista de su salud reproductiva, debido a que se evitaría complicaciones como infertilidad, abortos recurrentes, parto pretérmino, preeclampsia o tiroiditis posparto; sino también repercutiría en su estado de salud general, puesto que el HSC ha sido asociado con enfermedad cardíaca coronaria, dislipidemia, disfunción neuromuscular, desórdenes psiquiátricos (depresión o trastorno bipolar) o cognitivos y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular[27, 35].

A pesar que tanto el número de pacientes que constituyeron la muestra, como su selección intencionada y no aleatoria, no permiten generalizar estos resultados al resto de la población. Se pudo concluir que existe una mayor prevalencia de HSC entre las mujeres con IP que en las pacientes con IS. Por tanto, se puede recomendar la pesquisa de esta entidad en todas las mujeres que consulten por infertilidad. Asimismo, se sugiere la prosecución del estudio con una mayor cantidad de sujetos participantes e investigar otras variables como la presencia de anticuerpo antitiroideos y las repercusiones del tratamiento de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Parada L.** Infertilidad y pareja: construcciones narrativas como horizonte para la intervención. Revista diversitas - perspectivas en psicología. 2:149-158, 2006
2. **Mitchell AA.** Infertility treatment. More risks and challenges. N Engl J Med. 346:769-770, 2002
3. **Pérez LE, Lucena CE.** Estudio de la mujer con problemas de fertilidad. En: Fertilidad y reproducción asistida. Urbina MT; Lerner J (1ra. Edición). Editorial médica panamericana, Caracas, Venezuela. pag. 225, 2008
4. **Burns LH.** Psychiatric Aspects of Infertility and Infertility Treatments. Psychiatr Clin N Am. 30:689–716, 2007
5. **Jose AB, Boyden JW, Frey KA.** Infertility. Am Fam Physician. 75:849-856, 2007
6. **García S, Taboada M, Álvarez P.** Disfunción tiroidea subclínica. Medifam. 11: 253-264, 2001
7. **Sciorra J, Schiró L, Cabrera S, Manzano J, Rodríguez P, Corino M.** Prevalencia de hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad en hombres infértiles y su correlación con los parámetros seminales. Rev Argent Endocrinol Metab. 45(3), 2008
8. **Costanzo P, Abalovich M, Aszpis S, Mormandi E, Otero P, Gutiérrez S, Levalle O.** Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea en hombres infértiles. Rev Argent Endocrinol Metab. 42:107, 2005
9. **De Pedro S, Benozzi S, Becerra H, Bonacorsi SM, Jouffré G, Kriplianski E, Marzialetti M, Sola MO, Flores C.** Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Rev Argent Endocrinol Metab. 49:183-190, 2012
10. **Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB**. Hypothyroidism: An Update. Am Fam Physician. 86:244-251, 2012
11. **Martínez L.** Frecuencia de hiper e hipotiroidismo subclínicos en pacientes derivado al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 4:25-31, 2008
12. **Almandoz JP, Gharib H.** Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. Med Clin N Am. 96:203-221, 2012
13. **García J, Carvajal F, González P, Navarro D.** Hipotiroidismo subclínico: Actualización. Revista Cubana de Endocrinología. 16 (3), 2005. [Periódico en línea]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532005000300006&lng=es. Fecha de consulta: 22 de abril de 2012.
14. **Galofré JC, Santos S, Salvador J.** Marcadores de función tiroidea (I). Evaluación de la actividad glandular. Rev Méd de la Univ Navarra. 50:7-12, 2006
15. **Yanes M, Rodríguez L, Cruz J, Turcios S, Yanes MÁ.** Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. Rev Cubana Endocrinol. 20:51-57, 2009
16. **Carretero C, García AI, Gómez C, Hilara L, Lorite M, Marcos L, Medina M, Ortega O.** Gestación con éxito en paciente con hipotiroidismo en programa de diálisis. Rev. Soc Esp. Enferm. Nefrol. 9:301-304, 2006
17. **Akhter N, Hassan SA.** Sub-clinical hypothyroidism and hyperprolactinemia in infertile women: Bangladesh perspective after universal salt iodination. The Internet Journal of Endocrinology. 5:1-7, 2009
18. **Chavarro JE, Rich JW, Rosner BA, Willett WC.** Protein intake and ovulatory infertility. Am J Obstet Gynecol. 198:210.e1-7, 2008
19. **Rijal B, Shrestha R, Jha B.** Association of thyroid dysfunction among infertile women visiting infertility center of Om Hospital, Kathmandu, Nepal. Nepal Med Coll J. 13:247-249, 2011
20. **van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, Bisschop PH.** Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 17:605-619, 2011
21. **Acharya N, Acharya S, Shukla S, Inamdar SA, Khatri M, Mahajan SN.** Gonadotropin levels in hypothyroid women of reproductive age group. Journal Obstet Gynecol India. 61:550-553, 2011

22. **Urdaneta JR, Vera J, García J, Baabel N, Contreras A.** Insulino resistencia en mujeres infértiles. Rev Chil Obstet Ginecol. 75:153-161, 2010
23. **Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K**. Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 25:861-873, 2011
24. **Eldar T**. Subclinical hypothyroidism in infertile women: the importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test. Gynecol Endocrinol. 23:332-337, 2007
25. **Krassas GE, Poppe K, Glinoer D**. Thyroid Function and Human Reproductive Health. Endocrine Reviews. 31:702-755, 2010
26. **Sharma N, Baliarsingh S, Kaushik GG**. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile women. Clin Lab. 58:805-810, 2012
27. **Biondi B.** Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 26:431-446, 2012
28. **Emokpae MA, Osadolor HB, Omole Ohonsi A**. Sub-clinical hypothyroidism in infertile Nigerian women with hyperprolactinaemia. Niger J Physiol Sci. 26:35-38, 2011
29. **Michalakis KG**. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. Fertil Steril. 95:2634-2637, 2011.
30. **Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutiérrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O.** Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. Gynecological Endocrinology. 23:279-283, 2007
31. **Mitelberg L, López AM, Bozzini S, Allami M, Abalovich M, Fogiel F, Otero P, Venditti A, Levalle O, Allami C.** Aspectos epidemiológicos en esterilidad: prevalencia del hipotiroidismo subclínico en mujeres estériles. Rev Argent Endocrinol Metab. 43(Supl), 2006
32. **Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutiérrez S, Levalle O.** Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea en paciente infértiles y abortadoras habituales. Rev Argent Endocrinol Metab. 40:134, 2003
33. **Prummel MF, Wiersinga WM.** Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol. 150:751-755, 2004
34. **Vivas CA, Cárdenas JS, Cardozo SM, Carvajal K, Cifuentes JC.** Hipotiroidismo y riesgo de aborto. Rev Col Obstet Ginecol. 60:179-186, 2009.
35. **Fatourechi V.** Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. Mayo Clin Proc. 84:65-71, 2009

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 • Nº 4

REVISIÓN

Osteoimmunología: Una visión integrada de los sistemas inmunológico y óseo. Nuevas perspectivas de las enfermedades óseas

Osteoimmunology: An Integrated Vision of Immune and Bone Systems. Novel Perspectives for Bone Diseases

Bertini K[1], Drnovsek M[2], Echin M[3], Ercolano M[2], Mingote E[4], Rubin Z[5]

[1]Htal. Militar Central, [2]Htal. Ramos Mejía, [3]Htal. Rivadavia, [4]Htal. César Milstein, [5]Htal. de Clínicas.
Departamento de Metabolismo Mineral y Osteopatías Metabólicas.
Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. CABA

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los sistemas inmune y esquelético comparten una serie de moléculas reguladoras incluyendo citoquinas, moléculas de señalización, factores de transcripción y receptores de membrana. En consecuencia, la fisiología y la patología de un sistema pueden afectar al otro. La investigación sobre la destrucción del cartílago y el hueso asociada a la artritis reumatoide, ha puesto de relieve la importancia de la interacción entre ambos sistemas. Modelos animales deficientes en moléculas inmunomoduladoras desarrollan un fenotipo esquelético alterado. Este campo interdisciplinario denominado osteoimmunología ha despertado gran interés en los últimos años. El ligando del receptor activador del NFkB (RANKL), factor esencial para la inducción de la osteoclastogénesis, enlaza los sistemas inmune y esquelético.

La osteoimmunología es importante en la comprensión de la patogénesis de la patología ósea y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades que afectan a ambos sistemas.

En esta revisión se analiza el papel del sistema inmune en la regulación del remodelado óseo y en la pérdida ósea asociada en diversas enfermedades. Se presentará este material en tres partes consecutivas:

Parte I: Osteoinmunología: interacción entre el hueso y el sistema inmune.

Parte II: Inmunoregulación de la remodelación ósea.

Parte III: Rol de la inmunología en la patogénesis de la pérdida de masa ósea.

PARTE I

Osteoinmunología: interacción entre el hueso y el sistema inmune
Osteoimmunology: interaction between bone and immune system

RESUMEN

La osteoinmunología es un campo de investigación dedicado al estudio de la interacción entre el sistema inmune y el tejido óseo. Numerosas evidencias demuestran que ambos comparten mecanismos regulatorios. Esta interacción se produce por contacto directo entre las células de ambos sistemas y por la acción de mediadores regulatorios inmunes, citoquinas y factores de crecimiento.

El objeto de esta revisión es proporcionar una visión global de la interacción entre las células óseas y las células inmunes y el rol que desempeñan en el mutuo desarrollo y función.

Recibido: 23-01-2013 Aceptado: 11-04-2013

Correspondencia: Mónica Lucía Drnovsek. División Endocrinología. Htal. JM Ramos Mejía. General Urquiza 609 - C1221ADC-CABA. Argentina. Tel.:1566012335. e-mail: monica.drnovsek@gmail.com

El mayor conocimiento de la interacción de estos dos sistemas conduce a una mejor interpretación del papel de la inmunología en la patogénesis de la pérdida de la masa ósea. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:241-252, 2013**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: tejido óseo, sistema inmune, interacción, citoquinas, factores de transcripción

ABSTRACT

Osteoimmunology is a research field that deals with the study of the interaction between the immune system and bone tissue. Enough evidence demonstrates that they share regulatory mechanisms. This interaction occurs through direct contact between the cells of both systems and by the action of immune regulatory mediators, cytokines and growth factors.
The aim of this review is to provide an overview of the interaction between bone and immune cells and the role they play in the mutual development and function.
A greater knowledge of the interaction of these two systems will allow a better understanding of the role of immunology in the pathogenesis of bone mass loss. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:241-252, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: bone, immune system, interaction, cytokines, transcription factor

ABREVIATURAS

CD: Célula Dendrítica
cPH: Células progenitoras hematopoyéticas
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos
LT: Linfocito T
LB: Linfocito B
M-CSF: Factor estimulante de colonia de macrófagos
MO: Médula ósea
OB: Osteoblasto
OC: Osteoclasto
OPG: Osteoprotegerina
pOC: Precursores de OC
PLC: Progenitor linfoide común
PMC: Progenitor mieloide común
PMP: Progenitor multipotencial
RANK: Receptor Activador del NFkB
RANKL: Ligando del RANK
SCF: Factor de células madre
TLR: Toll-Like Receptor
TNF: Factor de necrosis tumoral

INTRODUCCIÓN

El esqueleto es una estructura que cumple funciones de soporte, protección de órganos vitales, almacenamiento de calcio, fósforo y es el sitio principal de hematopoyesis[1]. Los huesos son órganos muy dinámicos debido al constante proceso de remodelación ósea por el cual el esqueleto adulto es completamente reemplazado cada diez años[2]. En este proceso intervienen dos estirpes celulares provenientes del linaje osteoblástico y del linaje osteoclástico. El acoplamiento entre ambas está finalmente regulado por factores locales y sistémicos para mantener la homeostasis ósea y mineral[3,4]. La interacción entre ambas células se produce a través del Receptor Activador del NFkB (RANK) presente en precursores de osteoclasto (OC) y el Ligando del RANK (RANKL) expresado en células de linaje de osteoblastos (OB) presentes en el estroma de la médula ósea (MO).

Las citoquinas, miembros de la familia del ligando de TNF fueron descriptas en la literatura del campo de la inmunología. La citoquina TRANCE (TNF related activation induced cytokine por sus siglas en inglés) fue considerada una citoquina vinculada con la capacidad de estimular el crecimiento de los linfocitos T (LT)[5]. Anderson y col. clonaron el RANK, miembro de la familia del receptor de TNF a partir de ADN de células dendríticas (CD)[6]. En forma cotemporal Simonet y col. describieron un factor inhibidor de la diferenciación osteoclástica que fue denominado osteoprotegerina (OPG)[7]. El ligando de OPG fue aislado por dos grupos diferentes de trabajo siendo denominado Factor de Diferenciación Osteoclástica (ODF por sus siglas en inglés) por Yasuda H y col. y Ligando de OPG (LOPG) por Lacey DL y col.[8,9]. Es decir que el RANKL, como se lo denomina actualmente, fue identificado en forma independiente por inmunólogos y biólogos óseos quienes lo llamaron TRANCE, ODF y LOPG.

La presencia de MO dentro de la cavidad ósea sugiere una interdependencia entre ambos tejidos. En el hueso se aloja el "nicho hematopoyético", estructura especializada en el que coexisten las células progenitoras mesenquimáticas y hematopoyéticas. Las células progenitoras hematopoyéticas (cPH) multipotenciales, a partir de las cuales derivan todas las células del sistema inmune, se encuentran adyacentes a la superficie ósea, siendo las más cercanas al endostio más proliferativas que las alejadas del endostio[10,11]. Las cPH expresan el receptor sensor de calcio por el cual se mantienen cercanas a la superficie del endostio, donde se conserva una alta concentración de calcio en virtud de la actividad de los OC y OB[12]. Estudios "in vitro" muestran que el OC juega un rol crítico en la formación del nicho hematopoyético. La ausencia de OC produce defecto en la formación y diferenciación de OB reduciendo su capacidad para atraer cPH, afectando el almacenamiento de estas células en el nicho hematopoyético[13].

OSTEOCLASTOS Y SU INTERACCIÓN CON CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Los OC derivan de células de linaje hematopoyético, al igual que los linfocitos, fagocitos y las CD, más precisamente de la línea mieloide-monocítica, conjuntamente con los macrófagos y las CD. La diferenciación hacia uno u otro tipo celular dependerá de factores locales a los cuales está expuesto el progenitor mieloide común (PMC). Muguruma y col. identificaron una población de células progenitoras de OC en MO de murinos negativas para marcadores de LB maduros (CD45R/B220), negativas para granulocitos (Gr-1), macrófagos (CD11b/Mac-1) y células eritroides (Ter-119) pero positivas para un marcador de células progenitoras c-Kit y con capacidad para diferenciarse hacia OC[14].

La célula PMC se identifica por la presencia del marcador de superficie c-Kit que es un receptor específico para el factor de células madre (SCF por sus siglas en inglés), la expresión moderada del marcador de linaje pan-mieloide CD11b y por la ausencia de expresión c-Fms, el receptor para el factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF) necesario para inducir la diferenciación de las células hacia OC. En esta fracción, c-Kit$^+$, CD11b moderado y c- Fms$^-$, son consideradas multipotenciales debido a su capacidad para diferenciarse también hacia granulocitos, macrófagos y células eritroides[14]. La interacción de los monocitos precursores CD11b con SCF induce la expresión de c-Fms. También, el factor de transcripción PU.1, miembro de la familia de factores de transcripción Ets (proteínas de unión a ADN del tipo "helix-loop hélix), implicado en la generación de LB y células de origen mieloide, regula el desarrollo de OC a través del control de la expresión de c-fms[15]. De esta forma la célula PMC, madura hacia estadios tempranos de precursor de OC (pOC), c-Kit+, CD11b moderado, c- Fms+. Luego, el M-CSF a través de la inducción transitoria de una alta expresión de CD11b, y por la sobreexpresión de RANK convierte estos pOC tempranos en pOC tardíos[16]. Para el proceso de diferenciación de OC es necesaria la presencia de células de linaje osteoblástico que expresan M-CSF y RANKL, ambos necesarios para la diferenciación de los OC[17-19]. La unión del RANKL a RANK desencadena la cascada de señalización que, conjuntamente con las señales coestimulatorias mediante el receptor asociado a OC (OSCAR por sus siglas en inglés) culmina en la formación de OC maduros[20] . (Fig. 2)

Los macrófagos son otro tipo de células del sistema inmune que pueden dar origen a los OC[21]. Si bien los macrófagos y OC expresan algunos antígenos en común, muestran diferencias en la expresión de antígenos de superficie que separan ambos tipos de células[22,23]. Los macrófagos tienen la propiedad de fusionarse dando lugar a la formación de células multinucleadas denominadas polikarions. El medio local de citoquinas permitirá la diferenciación del macrófago hacia la forma de células multinucleares polikaryons o hacia OC. La presencia de RANKL direcciona la diferenciación de los macrófagos hacia OC y la presencia de interleucina 4 (IL-4) direcciona la diferenciación de los macrófagos hacia polykaryons[24,25].

La fusión de los pOC en OC maduros es un proceso regulado por la interacción entre la proteína CD200, fuertemente expresada en macrófagos en estadio previo a la fusión y CD200R (Receptor de CD200) expresado en células del linaje mieloide, incluso los OC. Los OC de ratón nulo CD200 R -/- presentan una disminución de la tasa de diferenciación hacia OC, menor número de OC y aumento de la masa ósea[26].

La proteína de transmembrana específica de CD (DC-STAMP) identificada inicialmente en CD, se expresa también en macrófagos y OC[27]. En macrófagos derivados de MO esta proteína es esencial para la formación de células gigantes multinucleadas en presencia de IL-4 y para la formación de OC en presencia de RANKL y M-CSF[28-30]. Los ratones

nulos para DC-STAMP presentan osteopetrosis y ausencia de OC[31].

Los precursores monocíticos se diferencian hacia CD en presencia de GM-CSF e IL-4. La CD, cuya función es la de presentar el antígeno al LT como parte de la respuesta inmune adaptativa, comparte un precursor común con los OC y macrófagos[32]. Estudios "in vitro" han mostrado que las células humanas y murinas que expresan marcadores tempranos del linaje de células mieloides dendríticas pueden diferenciarse hacia OC[33,34]; incluso en estadios de maduración más avanzados pareciera que retienen la capacidad de diferenciarse hacia OC cuando son tratadas con M-CSF y RANKL[35]. Este proceso de transdiferenciación de la CD hacia OC ocurre en dos etapas: inicialmente las células se diferencian hacia un modelo celular intermedio que expresa marcadores de macrófagos (CD11b, CD14, CD16) y marcadores de CD (CD1a, CD80, CD86, CD11c, HLA-DR); en una segunda etapa con el cese de la proliferación celular se produce down regulación de los marcadores de superficie y comienza el proceso de fusión celular y diferenciación hacia OC funcionales $TRAP^+$ (fosfatasa ácida tartrato resistente),$CL\text{-}R^+$ (receptor de calcitonina) y $catepsina\text{-}k^+$ [35]. Este proceso de transdiferenciación de las CD se hace manifiesto en estados de inflamación crónica[36].

Recientes estudios describen un probable rol de los OC en el proceso de eflujo de cPH desde la MO hacia la periferia. El tratamiento de ratones con RANKL indujo el desarrollo y expresión de metaloproteinasa 9 (MMP9) y catepsina-k en OC conjuntamente con la movilización de cPH desde la MO. Estas enzimas, además de degradar proteínas óseas, tienen la capacidad de clivar un factor de crecimiento y de adhesión para células progenitoras. Sin embargo, el tratamiento con RANKL de ratones que presentan defecto en la actividad resortiva de OC [deficientes en proteína tirosina fosfatasa épsilon (PTPε)] no se acompaña de movilización de células progenitoras desde la MO hacia periferia. Estos hallazgos vincularían la remodelación ósea con la hematopoyesis[37].

OSTEOBLASTOS Y SU INTERACCIÓN CON CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Los OB derivan de células mesenquimáticas multipotenciales que pueden diferenciarse también hacia células del estroma de la MO y adipocitos[38]. Si bien, las señales regulatorias de la osteoblastogénesis no han sido completamente elucidadas, se han identificado ciertos factores de transcripción de acción paracrina y/o autocrina como Runx 2, Osterix, TGFβ y proteínas morfogénicas óseas (BMP por sus siglas en inglés) que inician la señal de osteoblastogénesis[39-44]. La vía de señalización de Wnt/β-catenina interviene en el direccionamiento de la célula mesenquimática hacia OB o adipocito[45,46]. Los OB maduros se encuentran en aquellos sitios de la superficie ósea donde se produce formación ósea activa. El 50 % a 70 % de los OB maduros sufren un proceso de apoptosis, el resto se diferencian hacia osteocitos o hacia células quiescentes de superficie también llamadas células de revestimiento.

Los osteocitos quedan atrapados en la nueva matriz ósea formada. Se encuentran conectados entre sí, con las células de superficie y con los OB mediante procesos citoplasmáticos. Recientes estudios han mostrado que los osteocitos expresan RANKL. El ratón carente de RANKL osteocito específico presenta un fenotipo de osteopetrosis, sugiriendo que estas células son una fuente importante de RANKL durante la remodelación ósea [47]. La esclerostina, proteína secretada por el osteocito, regula la vía de señalización Wnt/β-catenina en el OB inhibiendo su proliferación e induciendo su apoptosis[48,49]. Un estudio reciente muestra que la esclerostina también podría promover la formación y actividad del OC en forma RANKL dependiente[50]. (Fig. 1)

Las células de revestimiento se encuentran en la superficie ósea quiescente. Se cree que las señales que inician la formación de los OC inducen a las células de revestimiento a preparar la superficie ósea para su resorción[51]. Estas células

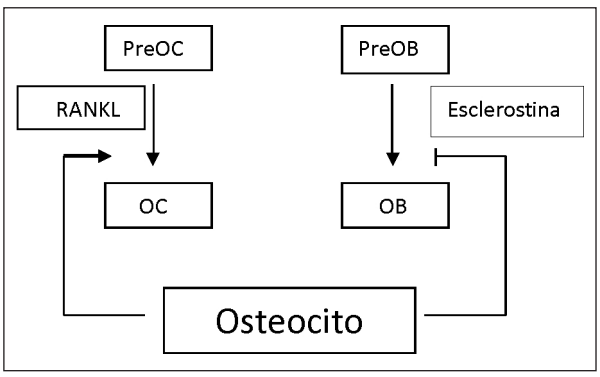

Figura 1. Modelo de regulación de la formación y resorción ósea mediada por osteocitos

que también expresan RANKL son responsables de la interacción con RANK presente en pOC[52].

La diferenciación de las cPH ocurre en proximidad a los OB del endostio. La retención de las células madre en la médula ósea es un proceso mediado principalmente por el eje CXCL12-CXCR4. La quimoquina CXCL12 expresada por las células que conforman el microambiente, sobre todo OB y células estromales, interactúa con su receptor CXCR4 expresado en las cPH reteniendo a dichas células en el endostio para generar el reservorio celular en la MO. La anexina II, proteína expresada por los OB favorece la adhesión de las cPH en la MO[53,54].

Las células de linaje osteoblástico secretan varias citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis [(Factor estimulante de colonias granulocítico (G-CSF), M-CSF, IL-1, IL-6, linfotoxina, TGFβ, TNFα, factor inhibitorio leucémico (LIF por sus siglas en inglés), SCF][55-57]. Taichman y col. demostraron que los OB humanos soportan la hematopoyesis. El cultivo de células hematopoyéticas CD34+ sobre monocapa de células de linaje osteoblástico se acompañó de incremento en el número de células hematopoyéticas[58].

La expansión de células de estirpe osteoblástico mediante estimulación del receptor de PTH/PTHRP se acompañó de incremento del número de cPH en la MO. Contrariamente la destrucción de células de la progenie osteoblástico produce descenso de cPH en la MO[59,60].

Las células de linaje de OB también podrían sostener la diferenciación de megacariocitos. El cultivo de cPH CD34+ sobre OB normales en presencia de citoquinas como SCF, IL-3, IL-11, y trombopoyetina se acompañó de expansión de megacariocitos tempranos CD34+CD41+[61].

Los factores de transcripción GATA-1 y p45NF-E2 juegan un rol crítico en la diferenciación de los megacariocitos. El ratón nulo en GATA-1 así como el ratón nulo en p45NF-E2 presenta acumulación de megacariocitos en estadio inmaduro y aumento del número de OB en MO[62-64]. Este hallazgo sugiere una potencial interacción entre las células de línea osteoblástica y las de línea megacariocítica. Estudios "in vitro" muestran que los megacariocitos tendrían una acción estimulando la proliferación y diferenciación de los OB[65,66]. Por otro, lado ha sido demostrada la expresión de OPG y RANKL en megacariocitos, a través de las cuales podrían estar regulando la masa esquelética[67-69].

LINFOCITOS

Los LB responsables de la producción de anticuerpos, conjuntamente con los LT forman parte del sistema inmune adaptativo por el cual un individuo desarrolla respuestas específicas frente a un agente patógeno y tiene capacidad de desarrollar memoria permitiendo una respuesta más robusta ante una segunda infección producida por el mismo patógeno.

Los LB se originan a partir de las cPH en los nichos hematopoyéticos. Las cPH se encuentran en contacto con células de la superficie ósea del endostio, siendo las células del linaje de OB a través de citoquinas y factores de crecimiento las que soportan su diferenciación[70,60]. Estudios "in vitro" muestran que es necesario el contacto con OB para inducir la producción de precursores de células B a partir de sus progenitores[71]. La acción de la PTH/PTHrP a través de su receptor en OB induce la expresión de IL-7 y de la quimoquina CXCL12. Los ratones con defecto en la vía de señalización de PTH por ablación de la proteína Gsα en OB presentan disminución de la expresión de IL-7 y un 50 % de reducción de células B en MO sin afectación de otras líneas hematopoyéticas[72].

Las cPH tienen la capacidad de auto-renovarse y de dividirse formando células hijas que en cada estadio de diferenciación se tornan más restringidas en términos de linaje celular. En estadio de PMP (progenitor mieloide pluripotencial) se produce una separación hacia PLC (progenitor linfoide común) que dará origen a LB, LT y Natural Killer y PMC a partir del cual se originan OC, macrófagos, CD, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos[73] (Fig. 2). Los distintos estadios de diferenciación linfocitaria se caracterizan por patrones de expresión de genes específicos de las células linfoides. Estos dependerán de la expresión o represión de proteínas que están bajo el control de factores de transcripción como PU.1, Ikaros, E2A, Ebf1 y Pax5. Muchos de estos factores de transcripción actúan también en el desarrollo de las células óseas.

PU.1 es un factor de transcripción de la familia Ets, requerido para el desarrollo tanto del las células del linaje mieloide como linfoide[74]. El ratón nulo en PU.1 carece de LB, LT y presenta fallas en el desarrollo de macrófagos y OC. Esto demuestra el rol central de este factor de transcripción en la evolución del linaje mieloide y linfoide[75,76].

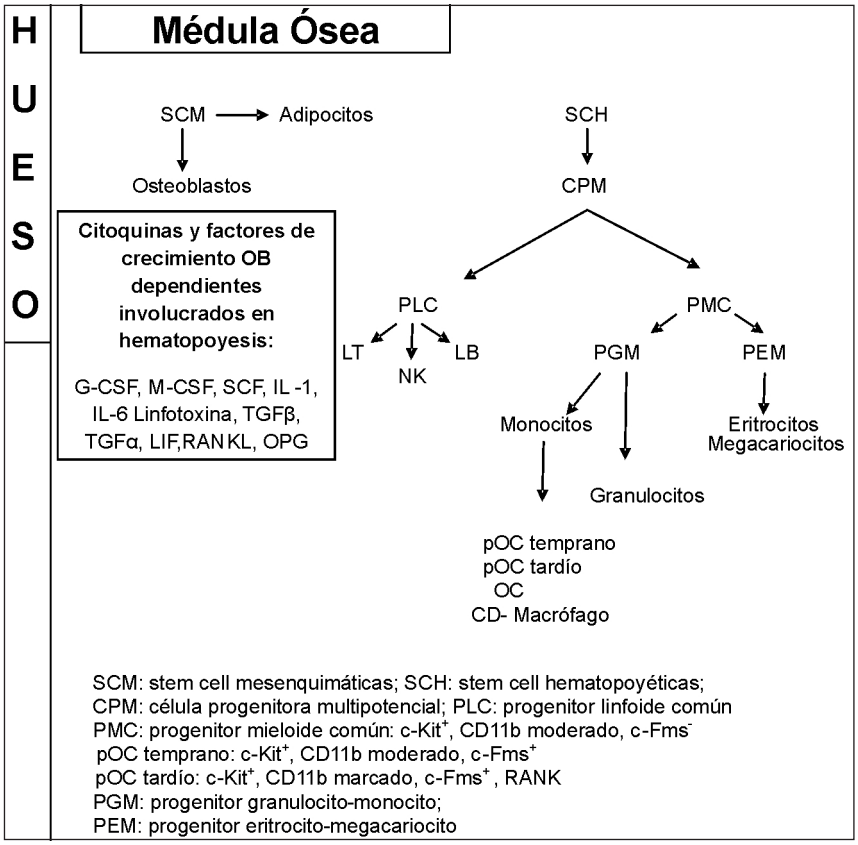

Figura 2. Nicho hematopoyético: interacción de los OB con hematopoyesis.

Ikaros es un factor de transcripción de la familia "Kruppel-like zinc finger". Está ampliamente expresado en células de linaje hematopoyético. El ratón deficiente Ikzf1−/− tiene menor actividad de cPH, PMP, lo cual resulta en falla completa en el desarrollo de LB, falla en desarrollo de LT y aumento de la mielopoyesis. No se conoce si el aumento de la mielopoyesis se refleja en aumento de osteocalstogénesis[77-79].

E2A es miembro de la familia de protein-E de proteínas básicas "helix-loop-helix que ligan elementos E-box para regular la transcripción. La pérdida de este factor se acompaña de detención en estadios tempranos de desarrollo de LB[80]. Actúa en concierto con Ebf1 direccionando a los progenitores hacia la diferenciación de LB.

Ebf1 es miembro fundador de una pequeña familia de multigenes que codifican proteínas conservadas evolutivamente y que tienen roles definidos en la diferenciación y función celular. Se expresa en células de linaje temprano de LB, en adipocitos y células de linaje de OB. Los ratones Ebf1−/− presentan aumento de todos los parámetros de formación ósea así como aumento del número de OC con el avance de la edad; asimismo el desarrollo del LB se encuentra bloqueado en estadios tempranos de la diferenciación[81,82].

Pax5 es miembro de una familia de multigenes que codifica factores de transcripción "paired box". El gen Pax5 codifica para un factor de activación específico para linaje de LB (BSAP por sus siglas en inglés). En el sistema hematopoyético el BSAP se expresa exclusivamente en linaje de células B[83]. Aunque los OC y los LB se originan a partir de diferentes progenitores, existen datos que sostienen la hipótesis de que las células B y los macrófagos pueden diferenciarse a partir de un progenitor común posterior a PMC. El hecho de que el cultivo de células progenitores de LB "CD45R/B220−CD19+", aisladas de MO de ratón adulto en condiciones de estimulación mieloide da origen al desarrollo de macrófagos indica la naturaleza bipotencial de estas células[84]. La pérdida de Pax5 ocasiona la expresión de genes no deseados como c-fms favoreciendo la diferenciación hacia macrófagos y OC. Es decir que la pérdida de Pax5 podría inducir la capacidad bipotencial de las células progenitoras. El ratón nulo Pax-/- tiene un

fenotipo óseo que se caracteriza por reducción en el volumen y osteoide óseo, marcado aumento en el número de OC y descenso no significativo de los OB[85].

INTERACCIÓN ENTRE EL HUESO Y SISTEMA INMUNE

Los procesos de modelado y remodelado óseo involucran interacciones complejas entre los OB y OC con producción de citoquinas y generación de factores de acoplamiento durante la resorción ósea[86].

Los OB y otras células mesenquimáticas proveen señales moleculares como citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento que controlarán el destino de las cPH en términos de auto-duplicación, proliferación, diferenciación y almacenamiento[87]. Por otro lado, factores secretados por las células inmunes actúan sobre los OC y OB[88,89]. Varios estudios muestran que la inducción de la osteoclastogénesis puede llevarse a cabo vía activación de RANK o TLR (Toll-Like Receptor por sus siglas en inglés). Ambas vías utilizan una molécula de señalización común en la vía de la osteoclastogénesis (TRAF6: factor 6 asociado a receptor de TNF)[90].

Los TLRs se expresan en células del sistema inmune y también en células del linaje de OC y OB[91,92]. Los TLRs pertenecen a un grupo de receptores que reconocen moléculas específicas de microorganismos, iniciando la respuesta de defensa rápida mediada por el sistema inmune innato a través de la producción de citoquinas proinflamatorias[93,94]. Es decir, que la activación del sistema inmune afecta el metabolismo óseo a través de la producción de citoquinas, las cuales pueden ser estimulatorias o inhibitorias de la osteoclastogénesis. Por consiguiente, moléculas específicas de microorganismos podrían modular la célula ósea en forma indirecta a través del sistema inmune o interactuando en forma directa con la célula ósea como se describe en la periodontitis[91].

También, se describe una modulación diferencial de la osteoclastogénesis a través de la activación de TLR. La activación de TLR sobre precursores tardíos de OC, OC maduros y OB resulta en un incremento de la osteoclastogénesis. Este sería el mecanismo de pérdida ósea inducida por patógeno[95]. Contrariamente, la activación de TLR en precursores tempranos de OC ejercería un efecto inhibidor de la osteoclastogénesis[96,94].

Los complejos inmunes producidos por daño tisular como consecuencia de la activación del sistema inmune innato en el lupus eritematoso sistémico, actúan como potentes activadores endógenos de TLR[97].

La producción de citoquinas inflamatorias por células inmunes ha sido vinculada principalmente a procesos patológicos que involucran al hueso. La expresión de RANKL en células inmunes como LT (Th1, Th2, Th17 y Treg) y RANK en CD facilita un mecanismo de comunicación entre el sistema inmune y el hueso[98,99]. Estudios "in vitro" muestran que los LT activos o el sobrenadante obtenido de cultivos de LT activos es capaz de estimular la osteoclastogénesis. Es decir que los LT activos a través de la expresión de RANKL tienen la capacidad de inducir la diferenciación de OC actuando en forma directa sobre los precursores de OC[100].

Los LT activos secretan varias citoquinas por lo que su efecto sobre la osteoclastogénesis dependerá del balance entre citoquinas antiosteoclastogénicas (INFγ, IL-4, OPG, proteína citotóxica 4 LT) y proosteoclastogénicas (IL-17)[101] (Tabla 1) En la artritis autoinmune la IL-17 cumple un rol crítico en la resorción ósea y ha sido detectada en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea[102,103].

TABLA 1. Citoquinas Linfocito T dependientes y osteoclastogénesis

LT(subtipo)	Citoquina	Efecto sobre osteoclastogénesis
Th1	RANKL	estimula
	INFγ	inhibe
	TNF	estimula
	GM-CSF	estimula
Th2	IL-4	inhibe
	RANKL	estimula
	IL-6	estimula
	IL-10	Inhibe
	IL-13	inhibe
Th17	IL-17	estimula
	RANKL	estimula
	TNF	estimula
Treg	RANKL	estimula
	OPG	inhibe
	IL-6	estimula
	TGFβ	estimula

Abreviaturas: RANKL,Ligando del Receptor Activador del NFkB; INFγ, interferon γ; TNF, factor de necrosis tumoral; GM-CSF, factor estimulante de colonia macrófago-granulocito; IL, interleucina;OPG, osteoprotegerina; TGFβ, factor de crecimiento tumoral β, LT: linfocito T, Th: LThelper, Treg: LTregulador

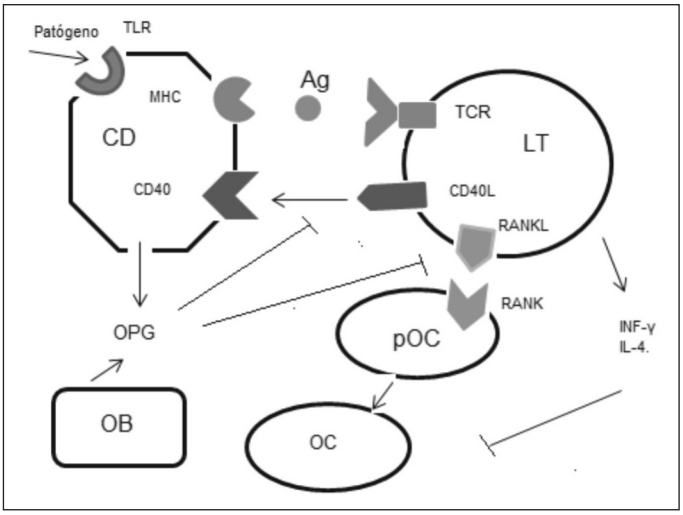

Figura 3. modelo celular de Interacción entre LT y homeostasis ósea. Ag: antígeno; TLR: toll-like receptor; TCR: receptor de LT; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. CD40: proteína coestimuladora de célula presentadora de Ag; CD40L: ligando de CD40

Siempre existen algunos LT activos en el sistema inmune, a pesar de lo cual no siempre se produce pérdida ósea. Esto se debe a que los LT tienen también un mecanismo regulatorio negativo sobre la osteoclastogénesis por la secreción de INFγ e IL-4. El INFγ a través de su receptor en el OC induce la degradación de la proteína adaptadora TRAF6 y la IL-4 reduce la translocación nuclear y el binding de NFκB a los elementos respondientes de ADN boqueando así la osteoclastogénesis[104,105]. Por otra parte cuando las CD presentan el antígeno al LT inducen la expresión de RANKL en LT, el cual a su vez proporciona señales de sobrevida a las CD. Luego la vía de señalización de CD40 (proteína coestimuladora de célula presentadora de Ag) expresado en CD y CD40L (ligando de CD40) expresado en LT aumenta la expresión de OPG en la CD. De esta forma se inhibe la actividad de RANKL en un circuito de retroalimentación negativa que limita la activación de LT por la CD[106]. (Fig. 3)

Se cree que en condiciones fisiológicas el RANKL del sistema inmune no cumpliría un rol principal.

Existe una gran cantidad de citoquinas producidas por LT activos capaces de regular al OB. Producen sustancias capaces de direccionar la diferenciación de las células del estroma medular hacia el fenotipo de OB. El TNFα es un potente factor proapoptótico e inhibidor de la diferenciación y función del OB y el IFN-γ inhibe la síntesis de colágeno en los OB[107,108]. Estudios "in vivo" e "in vitro" muestran que la IL4 y la IL13 estimulan la proliferación e inhiben la diferenciación de los OB[109,110]. La IL10 producida por LT y LB activos inhibe la síntesis de proteínas de origen osteoblástico e inhibe el proceso de mineralización[111].

CONCLUSIÓN

El sistema inmune y el esqueleto se encuentran íntimamente conectados por una regulación cruzada. Ambos comparten mecanismos de señalización y moléculas de regulación como citoquinas, factores de transcripción y receptores. Diversos factores producidos durante la respuesta inmune son capaces de afectar el hueso. El campo de la osteoinmunología abre nuevas perspectivas en el conocimiento del rol de la inmunología en la patogénesis de la pérdida de la masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS.** Metabolic bone disease. In: Davies TF, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1373, 2002
2. **Rodan GA, Martin TJ.** Therapeutic approaches to bone diseases. Science; 289:1508-1514, 2000
3. **Hill P.** Bone remodelling. Br J Orthod; 25:101-7,1998
4. **Raggatt LJ, Partridge NC.** Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. J Biol Chem; 285:25103-8, 2010
5. **Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, Choi Y**. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine., a

new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. J Exp Med; 186:2075-2080, 1997

6. **Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L**. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature; 390:175-179, 1997
7. **Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S,Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ**. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell; 89:309-319, 1997
8. **Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ**. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell; 93:165-176,1998
9. **Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T.** Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A; 95:3597-3602, 1998
10. **Gong JK** Endosteal marrow: a rich source of hematopoietic stem cells. Science; 199:1443-1445, 1978
11. **Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ** SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. Cell; 121:1109-1121, 2005
12. **Adams, G.B., K.T. Chabner, I.R. Alley, D.P. Olson, Z.M. Szczepiorkowski, M.C. Poznansky, C.H. Kos, M.R. Pollak, E.M. Brown and D.T. Scadden.** Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor. Nature; 439:599-603, 2006
13. **Mansour A, Abou-Ezzi G, Sitnicka E, Jacobsen SE, Wakkach A, Blin-Wakkach C.** Osteoclasts promote the formation of hematopoietic stem cell niches in the bone marrow. J Exp Med; 209(3:537-49, 2012
14. **Muguruma Y, Lee MY** Isolation and characterization of murine clonogenic osteoclast progenitors by cell surface phenotype analysis. Blood; 91:1272-1279, 1998
15. **Takayanagi H.** Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol; 7:292-304, 2007
16. **Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, Miyata T, Anderson DM, Suda T.** Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-fms and receptor activator of nuclear factor {kappa} B (RANK. receptors. J Exp Med; 190:1741-1754, 1999
17. **Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, Sasaki T, Yamaguchi A, Moseley JM, Martin TJ, Suda T** Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. Endocrinology; 123(5.:2600-2, 1988
18. **Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin T** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev; 20(3.:345-57, 1999
19. **Mochizuki A, Takami M, Kawawa T, Suzumoto R, Sasaki T, Shiba A, Tsukasaki H, Zhao B, Yasuhara R, Suzawa T, Miyamoto Y, Choi Y, Kamijo R** Identification and characterization of the precursors committed to osteoclasts induced by TNF-related activation-induced cytokine/receptor activator of NF-κ B ligand. J Immunol; 177:4360-4368, 2006
20. **Kim N, Takami M, Rho J, Josien R, Choi Y.** A novel member of the leukocyte receptor complex regulates osteoclast differentiation. J. Exp. Med; 195:201-209, 2002
21. **Takeshita S, Kaji K, Kudo A.** Identification and characterization of the new osteoclast progenitor with macrophage phenotypes being able to differentiate into mature osteoclasts. J Bone Miner Res; 15:1477-1488, 2000
22. **Sminia T, Dijkstra CD** The origin of osteoclasts: an immunohistochemical study on macrophages and osteoclasts in embryonic rat bone. Calcif Tissue Int; 39:263-266, 1986
23. **Tsurukai T, Takahashi N, Jimi E, Nakamura I, Udagawa N, Nogimori K, Tamura M, Suda T** Isolation and characterization of osteoclast precursors that differentiate into osteoclasts on calvarial cells within a short period of time. J Cell Physiol; 177:26-35, 1998
24. **Chen EH, Grote E, Mohler W, Vignery A** Cell-cell fusion. FEBS Lett.; 581(11):2181-93, 2007
25. **Vignery A** Osteoclasts and giant cells: macrophage-macrophage fusion mechanism. Int J Exp Pathol; 81:291-304, 2000
26. **Cui, Weiguo; Cuartas, Esteban; Ke, Juan; Zhang, Qing; Einarsson, Halldor B; Sedgwick, Jonathon D; Li, Jun; Vignery, Agnes.** CD200 and its receptor, CD200R, modulate bone mass via the differentiation of osteoclast. Proct Natl Acad Sci USA 104(36.:14436-41, 2007
27. **Hartgers FC, Vissers JL, Looman MW, van Zoelen C, Huffine C, Figdor CG, Adema G J.** DC-STAMP, a novel multimembrane-spanning molecule preferentially expressed by dendritic cells. Eur J Immunol; 30:3585-3590, 2000
28. **Yagi M, Miyamoto T, Sawatani Y, Iwamoto K, Hosogane N, Fujita N, Morita K, Ninomiya K, Suzuki T, Miyamoto K, Oike Y, Takeya M, Toyama Y, Suda T.** DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. J Exp Med; 202:345-351, 2005
29. **Yagi M, Miyamoto T, Toyama Y, Suda T.** Role of

DC-STAMP in cellular fusion of osteoclasts and macrophage giant cells. J Bone Miner Metab;24:355-358, 2006

30. **Kukita T, Wada N, Kukita A, Kakimoto T, Sandra F, Toh K, Nagata K, Iijima T, Horiuchi M, Matsusaki H, Hieshima K, Yoshie O, Nomiyama H.** RANKL-induced DC-STAMP is essential for osteoclastogenesis. J Exp Med.; 200:941-946, 2004
31. **Miyamoto T.** The dendritic cell-specific transmembrane protein DC-STAMP is essential for osteoclast fusion and osteoclast bone-resorbing activity. Mod Rheumatol; 16(6.:341-2, 2006
32. **Miyamoto T, Ohneda O, Arai F, Iwamoto K, Okada S, Takagi K, Anderson DM, Suda T.** Bifurcation of osteoclasts and dendritic cells from common progenitors. Blood; 98:2544-2554, 2001
33. **Servet-Delprat C, Arnaud S, Jurdic P, Nataf S, Grasset MF, Soulas C, Domenget C, Destaing O, Rivollier A, Perret M, Dumontel C, Hanau D, Gilmore GL, Belin MF, Rabourdin-Combe C, Mouchiroud G** Flt3+ macrophage precursors commit sequentially to osteoclasts, dendritic cells and microglia. BMC Immunol; 3:15, 2002
34. **Moreno JL, Kaczmarek M, Keegan AD, Tondravi M.** IL-4 suppresses osteoclast development and mature osteoclast function by a STAT6-dependent mechanism: Irreversible inhibition of the differentiation program activated by RANKL. Blood; 102:1078-1086, 2003
35. **Alnaeeli M, Penninger JM, Teng YT** Immune interactions with CD4+ T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c+ dendritic cells. J Immunol; 177:3314-3326, 2006
36. **Rivollier A, Mazzorana M, Tebib J, Piperno M, Aitsiselmi T, Rabourdin-Combe C, Jurdic P, Servet-Delprat C** Immature dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment. Blood; 104:4029-4037, 2004
37. **Kollet O, Dar A, Shivtiel S, Kalinkovich A, Lapid K, Sztainberg Y, Tesio M, Samstein RM, Goichberg P, Spiegel A, Elson A, Lapidot T.** Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells Nat Med.;12 (6.:657-664, 2006
38. **Aubin JE** Regulation of osteoblast formation and function. Rev Endocr Metab Disord; 2:81-94, 2001
39. **Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G**. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell; 89:747-754, 1997
40. **Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrugghe B .**The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell; 108:17-29, 2002
41. **Chen G, Deng C, Li Y-P.** Tgf-beta and bmp signaling in osteoblast differentiation and bone formation. Int J Biol Sci; 8:272-88, 2012
42. **Derynck R, Akhurst R.** Differentiation plasticity regulated by tgf-beta family proteins in development and disease. Nat Cell Biol; 9:1000-4, 2007
43. **Matsunobu T, Torigoe K, Ishikawa M, de Vega S, Kulkarni AB, Iwamoto Y, Yamada Y.** Critical roles of the tgf-beta type 1 receptor alk5 in perichondrial formation and function, cartilage integrity, and osteoblast differentiation during growth plate development. Dev Biol; 332:325-38, 2009
44. **Tachi K, Takami M, Sato H, Mochizuki A, Zhao B, Miyamoto Y, Tsukasaki H, Inoue T, Shintani S, Koike T, Honda Y, Suzuki O, Baba K, Kamijo R**. Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced ectopic bone formation by transforming growth factor-beta1. Tissue Eng Part A; 17:597-606, 2011
45. **Bennett CN, Longo KA, Wright WS, Suva LJ, Lane TF, Hankenson KD, MacDougald OA**.Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. Proc Natl Acad Sci USA 102:3324-3329, 2005
46. **Kubota T, Michigami T, Ozono K.** Wnt signaling in bone metabolism. J Bone Miner Metab; 27:265-71, 2009
47. **Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H.** Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through rankl expression. Nat Med; 17:123-4, 2011
48. **Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, Li Y, Feng G, Gao X, He L.** Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing wnt/beta-catenin signaling.J Bone Miner Res; 24:1651-61, 2009
49. **Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D.** Sclerostin binds to lrp5/6 and antagonizes canonical wnt signaling. J Biol Chem; 280:19883-7, 2005
50. **Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ.** Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. PLoS One 6:e25900, 2011
51. **Chambers TJ, Fuller K.** Bone cells predispose bone surfaces to resorption by exposure of mineral to osteoclastic contact. J Cell Sci; 76:155-65, 1985
52. **Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F.** Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. J Bone Miner Res; 16:1575-82, 2001
53. **Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T** Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. Immunity; 25:977-988, 2006
54. **Jung Y, Wang J, Song J, Shiozawa Y, Wang J, Havens A, Wang Z, Sun YX, Emerson SG, Krebsbach PH, Taichman RS** Annexin II expressed by osteoblasts and endothelial cells regulates stem cell adhesion, homing, and engraftment following transplantation. Blood; 110:82-90, 2007
55. **Benayahu D, Horowitz M, Zipori D, Wientroub S** Hemopoietic functions of marrow-derived osteogenic cells. Calcif Tissue Int; 51:195-201, 1992
56. **Bilbe G, Roberts E, Birch M, Evans DB** PCR

phenotyping of cytokines, growth factors and their receptors and bone matrix proteins in human osteoblast-like cell lines. Bone; 19:437-445, 1996
57. **Horowitz M, Lorenzo JA** Local regualtors of bone**:** IL-1, TNF, lymphotozin, interferon-γ, IL-8, IL-10, IL-4, the LIF/IL-6 family, and additional cytokines. In: Principles of bone biology; Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds., 2nd ed. New York: Academic Press; 961-977, 2002
58. **Taichman RS, Emerson SG** Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor. J Exp Med; 179:1677-1682, 1994
59. **Alvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, Martin RP, Schipani E, Divieti P, Bringhurst FR, Milner LA, Kronenberg HM, Scadden DT** Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. Nature; 425:841-846, 2003
60. **Visnjic D, Kalajzic Z, Rowe DW, Katavic V, Lorenzo J, Aguila HL** Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. Blood; 103:3258-3264, 2004
61. **Ahmed N, Khokher MA, Hassan HT** Cytokine-induced expansion of human CD34+ stem/progenitor and CD34+CD41+ early megakaryocytic marrow cells cultured on normal osteoblasts. Stem Cells; 17:92-99, 1999
62. **Shivdasani RA, Fujiwara Y, McDevitt MA, Orkin SH** A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. EMBO J; 16:3965-3973, 1997
63. **Shivdasani RA, Rosenblatt MF, Zucker-Franklin D, Jackson CW, Hunt P, Saris CJ, Orkin SH** Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development. Cell; 81:695-704, 1995
64. **Kacena MA, Shivdasani RA, Wilson K, Xi Y, Troiano N, Nazarian A, Gundberg CM, Bouxsein ML, Lorenzo JA, Horowitz MC** Megakaryocyte-osteoblast interaction revealed in mice deficient in transcription factors GATA-1 and NF-E2. J Bone Miner Res; 19:652-660, 2004
65. **Miao D, Murant S, Scutt N, Genever P, Scutt A** Megakaryocyte-bone marrow stromal cell aggregates demonstrate increased colony formation and alkaline phosphatase expression in vitro. Tissue Eng; 10:807-817, 2004
66. **Bord S, Frith E, Ireland DC, Scott MA, Craig JI, Compston JE.** Megakaryocytes modulate osteoblast synthesis of type-l collagen, osteoprotegerin, and RANKL. Bone; 36:812-819, 2005
67. **Chagraoui H, Sabri S, Capron C, Villeval JL, Vainchenker W, Wendling F** Expression of osteoprotegerin mRNA and protein in murine megakaryocytes. Exp Hematol; 31:1081-1088, 2003
68. **Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, Thomas RJ, Hards DK, Quinn JM, Niforas P, Ng KW, Martin TJ, Gillespie MT** Localization of RANKL (receptor activator of NF κB ligand. mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues. Bone 25:525-534, 1999
69. **Bord S, Frith E, Ireland DC, Scott MA, Craig JI, Compston JE** Synthesis of osteoprotegerin and RANKL by megakaryocytes is modulated by oestrogen. Br J Haematol; 126:244-251, 2004
70. **Calvi LM, Adams GB, Weibrecht W, Weber JM, Olson DP, Knight MC, Martin RP, Schipani E, Divieti P, Bringhurst FR, Milner LA, Kronenberg HM, Scadden DT.** Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. Nature; 425:841-846, 2003
71. **Zhu, J.; Garrett, R.; Jung, Y.; Zhang, Y.; Kirn, N.; Wang, J.; Joe, G.J.; Hexner, E.; Choi, Y.; Taichman, R.S.; Emerson, S.G** Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. Blood; 109:3706-3712, 2007
72. **Joy Y. Wu, Louise E. Purton, Stephen J. Rodda, Min Chen, Lee S. Weinstein, Andrew P. McMahon, David T. Scadden, Henry M. Kronenberg** Osteoblastic regulation of B lymphopoiesis is mediated by Gsα-dependent signaling pathways. Proc Natl Acad Sci U S A; 105:16976-16981, 2008
73. **Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuru JA, Weissman IL**. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: Implications for clinical application. Ann Rev Immunol; 21:759-806, 2003
74. **Anderson KL, Smith KA, Pio F, Torbett BE, Maki RA** Neutrophils deficient in PU.1 do not terminally differentiate or become functionally competent. Blood; 92:1576-1585, 1998
75. **Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL**. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. Nature; 386:81-84, 1997
76. **Scott EW, Fisher RC, Olson MC, Kehrli EW, Simon MC, Singh H.** PU.1 functions in a cell autonomous manner to control the differentiation of multipotential lymphoid-myeloid progenitors. Immunity; 6:427-447, 1997
77. **Georgopoulos K.** Haematopoietic cell-fate decisions, chromatin regulation and Ikaros. Nat Rev Immunol; 2:162-174, 2002
78. **Cobb BS, Smale ST.** Ikaros-family proteins: in search of molecular functions during lymphocytes development. Curr Top Microbiol Immunol; 290:29-47, 2005
79. **Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH, Molnar A, Wu P, Winandy S, Sharpe A.** The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages. Cell; 79:143-156, 1994
80. **Zhuang Y, Jackson A, Pan L, Shen K, Dai M.** Regulation of E2A gene expression in B-lymphocyte development. Mol Immunol;40:1165-1177, 2004
81. **Lin H, Grosschedl R.** Failure of B-cell differentiation in mice lacking the transcription factor EBF. Nature; 376:263-267, 1995
82. **Hesslein DGT, Fretz JA, Xi Y, Nelson T, Zhou S, Lorenzo JA, Schatz DG and Horowitz M**. Ebf1 dependent control of the osteoblast and adipocyte lineages. Bone; 44:53-546, 2009

83. **Urbanek P, Wang Z, Fetka I, Wagner E, Busslinger M.** Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. Cell; 79:901-912, 1994
84. **Montecino-Rodriguez E, Leathers H, Dorshkind K**. Bipotential B-macrophage progenitors are present in adult bone marrow. Nat Immunol; 2:83-88, 2001
85. **Horowitz MC, Xi Y, Pflugh DL, Hesslein DGT, Schatz DG, Lorenzo JA, Bothwell AL**. Pax5 deficient mice exhibit early onset osteoporosis with increased osteoclast progenitors. J Immunol; 173:6583-91, 2004
86. **Martin, T.J., N.A. Sims.** Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. Trends Mol. Med; 11:76-81, 2005
87. **Adams, G.B., D.T. Scadden**. The hematopoietic stem cell in its place. Nat. Immunol; 7:333-337, 2006.
88. **Nakashima T, Takayanagi H**. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. J Clin Immunol; 29:555-67, 2009
89. **Theill L, Boyle WJ, Penninger JM.** Rankl and rank: T cells, bone loss and mammalian evolution. Annu Rev Immunol; 20:795-823, 2002
90. **Wu H, Arron JR.** TRAF6, a molecular bridge spanning adaptive immunity, innate immunity and osteoimmunology. Bioessays; 25:1096-1105, 2003
91. **Henderson B, Nair SP.** Hard labour: Bacterial infection of the skeleton. Trends Microbiol; 11:570-577, 2003
92. **Zou W, Bar-Shavit Z.** Dual modulation of osteoclast differentiation by lipopolysaccharide. J Bone Miner Res; 17:1211-1218, 2002
93. **Akira S, Uematsu S, Takeuchi O.** Pathogen recognition and innate immunity. Cell; 124:783-801, 2006
94. **West AP, Koblansky AA, Ghosh S.** Recognition and signaling by Toll-like receptors. Annu Rev Cell Dev Biol; 22:409-437, 2006
95. **Josien, R., Wong, B. R., Li, H. L., Steinman, R. M. & Choi, Y.** TRANCE, a TNF family member, is differentially expressed on T cell subsets and induces cytokine production in dendritic cells. J. Immunol; 162:2562-2568, 1999
96. **Zaiss, M. M.Sarter K, Hess A, Engelke K,Bohm C,Nimmerjahn F, Voll R, Schett G,David JP** Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone. Arthritis Rheum*;* 56:4104-4112, 2007
97. **Masshak-Rothstein A.** Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nat Rev. Immunol; 6:823-835, 2006
98. **Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT** Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. Biochem. Biophys. Res. Commun; 265:144-150, 1999
99. **Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T.** IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J. Clin. Invest; 109:1345-1352, 1999
100. **Walsh MC, KIM M, Kadomo Y, Rho J, Lee SY, Lorenzo J, Choi Y**. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. Annu Rev Immunol; 24:33-63, 2006
101. **Rifas L, Arackal S, Weitzmann MN**. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts. J. Cell Biochem; 88:650-59, 2003
102. **Kojiro Sato, Ayaco Suematsu, Kozuo Okando, Akira Yamaguchi, Yasuyugki Morishita, Yuho Kadono, Sakae Tanaka,Tatasuhiko Kodama, Shizuo Akira, Yoichiro Iwakura Daniel j Cua and Hiroshi Takayanagi**. Th17 functions on a osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J E M. 203, 12:2673-2682, 2006
103. **Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N,Gillespie MT, Martin TJ, Suda T.** IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J. Clin. Invest; 103:1345-1352,1999
104. **Rho J, Takami M, Choi Y**. Osteoimmunology interactions of the immune and skeletal system; Mol Cells 17:1-9, 2004
105. **Abu-Amer Y**. IL-4 abrogats osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-KappaB. J Clin Invest; 107:1375-1385, 2001
106. **Begtsson AK, Ryan EL**. Immune function of the decoy receptor osteoprotegerin. Crit. Rev. Immunol; 22:201-215, 2002
107. **Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS.** Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. Endocrinology; 141:3956-64, 2000
108. **Smith DD, Gowen M, Mundy GR**. Effects of interferon-γ and other cytokines on collagen synthesis in fetal rat bone cultures. Endocrinology; 120:2494-99, 1987
109. **Ura K, Morimoto I, Watanabe K, Saito K, Yanagihara N, Eto S.** Interleukin (IL.-4 and IL-13 inhibit the differentiation of murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. Endocr. J; 47:293-302, 2000
110. **Lewis DB, Liggitt HD, Effmann EL, Motley ST, Teitelbaum SL, Jepsen KJ,Goldstein SA, Bonadio J, Carpenter J, Perimutter RM.** Osteoporosis induced in mice by overproduction of interleukin 4. Proct.Natl.Acad.Sci. USA 90:11618-22, 1993
111. **Van Vlasselaer P, Borremans B, Van Der Heuvel R, Van Gorp U, De Waal Malefyt R.** Interleukin-10 inhibits the osteogenic activity of mouse bone marrow. Blood; 82:2361-2370, 1993

Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 • Nº 4

REVISIÓN

Inappropriate Secretion of TSH Syndrome

Síndrome de secreción Inapropiada de TSH

Mahler GA, Bergoglio LM

Laboratorio de Endocrinología. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

ABSTRACT

The syndrome of inappropriate secretion of TSH was the term originally coined to indicate two forms of central hyperthyroidism, i.e. thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas (TSHomas) and resistance to thyroid hormone action (RTH). Both forms are characterized by high levels of free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) in the presence of measurable TSH concentrations, a biochemical picture which is in contrast to primary hyperthyroidism where TSH levels are always undetectable. Patients with TSHoma are clinically hyperthyroid, while RTH patients are generally euthyroid (so-called generalized RTH). However, in a minority of RTH thyrotoxic patients, features have been described with such individuals being deemed to have predominant central or pituitary resistance. Although incidence of inappropriate secretion of TSH is generally low, it is essential to rule out the likely causes of discordance in the TSH/T4 (thyroxine) relationship. The distinction between TSHoma and PRTH can be difficult since both conditions do not present significant differences in age, sex, gender or concentrations of TSH, FT4 and FT3. The failure to recognize them as different entities may have deleterious consequences, such as thyroid ablation in patients with central hyperthyroidism, or unnecessary pituitary surgery in those with PRTH. The objective of this review is to properly characterize them with a history of an affected first-degree relative, biochemical dynamic tests, pituitary imaging and genetic testing, according to what has been reported in international literature, and to analyze biochemical difficulties in choosing the best biochemical tools for that purpose, taking into account that no individual biochemical test can validate the differential diagnosis that must be based on a combination of: serum SUα, SUα/TSH ratio, TSH response to TRH, TSH response to suppression with LT3, and genetic analysis. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:253-264, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Thyrotropinoma, Resistance to thyroid hormones, Syndrome of inappropriate secretion of TSH

RESUMEN

Síndrome de secreción inapropiada de TSH fue el término acuñado originalmente para describir dos formas de hipertiroidismo central, los adenomas hipofisarios secretantes de tirotrofina (TSH) (TSHoma) y la resistencia a las hormonas tiroideas (RHT). Ambas condiciones están caracterizadas por niveles elevados de tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L), en presencia de concentraciones medibles de TSH, escenario bioquímico que contrasta con el hipertiroidismo primario donde los niveles de TSH son siempre indetectables. Los pacientes con TSHoma son clínicamente hipertiroideos, mientras que los pacientes con RHT son generalmente eutiroideos (RHT generalizada). Sin embargo, en una minoría de pacientes tirotóxicos con RHT se han descripto signos y síntomas que los caracterizan como portadores de RHT predominantemente central o hipofisaria (RH). Aunque la incidencia del síndrome de secreción inapropiada de TSH es generalmente baja, es fundamental descartar la discordancia de la relación TSH/T4 (tiroxina). La distinción entre TSHoma y RH puede ser dificultosa ya que ambas condiciones no presentan diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, género ni concentraciones de TSH, T4L y T3L. La falla en reconocerlas como diferentes puede

Recibido: 08-08-2013 Aceptado: 19-09-2013

Correspondencia: Santa Rosa 1564 5000 Córdoba. Teléfax: 0351 - 4337066
liberg@uolsinectis.com.

tener consecuencias deletéreas, como la ablación tiroidea en pacientes con hipertiroidismo central, o cirugía hipofisaria innecesaria en aquellos con RH. El objetivo de esta revisión es caracterizarlas apropiadamente con la historia de un familiar de primer grado afectado, pruebas bioquímicas dinámicas, imágenes hipofisarias y pruebas genéticas, acorde a lo reportado en la literatura internacional, y al mismo tiempo, analizar las dificultades bioquímicas al elegir la mejor herramienta para tal fin; teniendo en cuenta que ninguna por sí sola puede avalar el diagnóstico diferencial que debe basarse en una combinación de pruebas: concentración sérica de SUα y relación SUα/TSH, tipo de respuesta de TSH al TRH, respuesta de TSH a la supresión con LT3 y análisis genético. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:253-264, 2013**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: tirotrofinoma, resistencia a las hormonas tiroideas, síndrome de secreción inapropiada de TSH

INDEX

1. Abbreviations 254
2. Introduction 255
3. Objective 255
4. Pathogenesis of different conditions 255
   4.1 Resistance to Thyroid Hormones 255
      4.1a Clinical manifestations of Resistance to Thyroid Hormones 256
   4.2. Thyrotropinoma 257
      4.2a. Clinical manifestations of Thyrotropinoma 257
   4.3. Abnormality in the serum binding proteins 258
   4.4. Specific and nonspecific antibodies 258
5. Biochemical tests for the differential diagnosis between Thyrotropinoma and Resistance to Thyroid Hormones 259
5.1- Thyrotropin 259
   5.2- Thyroid Hormones 259
   5.3- Thyrotropin α subunit 259
   5.4- Liothyronine suppression test 260
   5.5- Thyrotropin-Releasing Hormone stimulation test 260
   5.6- Selenium/Copper ratio 260
   5.7- Peripheral Thyroid Hormones markers 260
6. Complementary studies 261
7. Treatment 261
   7.1. Thyrotropinoma 261
   7.2. Resistance to Thyroid Hormones 262
8. Conclusion 262
9. Bibliography 262

1. ABBREVIATIONS

Cu:	Copper	**ICTP:**	Carboxy terminal telopeptide of type I collagen
DBD:	DNA-binding domain	**LBD:**	Ligand binding domain
FDH:	Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia	**LH:**	Luteinizing hormone
FSH:	Follicle stimulating hormone	**LT3:**	Liothyronine
FT3:	Free triiodothyronine	**LT4:**	Levothyroxine
FT4:	Free thyroxine	**MRI:**	Magnetic resonance imaging
GH:	Growth hormone	**NCoR:**	Nuclear corepressor
GRTH:	Generalized resistance to thyroid hormones	**PRL:**	Prolactin
HAMA:	Human anti mouse antibodies		

PRTH: Pituitary resistance to thyroid hormone
RTH: Resistance to thyroid hormones
rT3: Reverse T3
Ru: Ruthenium
Se: Selenium
SHBG: Sexual hormones binding globuline
SMRT: Silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors
SUα: α subunit
TBG: Thyroxine binding globulin
TC: High-resolution computed tomography
TH: Thyroid hormones
THBP: Thyroid hormone binding protein
THR: Thyroid hormones receptor
THRβwt: Wild type thyroid hormone receptor β
THRβmut: Mutant thyroid hormone receptor β
TRß: Thyroid hormone receptor β gene
TREs: Thyroid hormone response elements
TRH: Thyrotropin-releasing hormone
TSH: Thyrotropin
TSHoma: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas
TTR: Transthyretin
TT3: Total triiodothyronine
TT4: Total thyroxine

2. INTRODUCTION

The apparently paradoxical dissociation between high levels of thyroid hormones (TH) and unsuppressed serum thyrotropin (TSH), has led to the widespread use of the term "syndrome of inappropriate secretion of TSH" to describe this condition, which is essential to rule out the likely causes of discordance in the TSH/T4 (thyroxine) relationship[1]. Among these causes are: a) abnormality in the serum proteins of TH transport -either by an excess of acquired or inherited thyroxine binding globulin (TBG) or transthyretin (TTR)-, an increase in the affinity of albumin by T4 in the familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH), or defects in the conversion of T4 to triiodothyronine (T3). (b) Presence of anti-T4 antibodies, and c) methodological artifacts[(2)].

The conditions in which there is a persistent secretion of TSH despite high levels of TH (real inappropriate secretion of TSH), can be divided between those associated with hyperthyroidism, such as pituitary resistance to the TH (PRTH) and thyrotropin-secreting pituitary adenomas (TSHoma), and those characterized by euthyroidism as the generalized resistance to the TH (GRTH)[(2)].

Resistance to the TH (RTH) is an autosomal dominant syndrome with reduced sensitivity to the TH at variable degree[(2)]. Most of the cases (85 %) are due to heterozygotes mutations in the TH receptor (THR) gene, which affects the binding domain to the ligand and determines a deterioration in the union and/or the transactivation of T3[(3,4)]. RTH patients achieve a normal metabolic state at the expense of high levels of TH, maintained by TSH secretion in response to hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH). However, this compensation varies among tissues and individuals, and can coexist both excess and deficiency of TH[(2)].

PRTH is characterized by manifestations of excess of TH in peripheral tissues and may include several conditions not related between them, such as non-neoplastic pituitary hyperplasia, pituitary defect of type 2,5'-deiodinase, and GRTH with hyposensitivity at pituitary level[(2)].

TSHomas comprise less than 2 % of all pituitary adenomas. They present clinically with hyperthyroidism. Most of them are macroadenomas (larger than 1 cm)[(5)] and have the negative regulation by TH impaired. Regarding the cause of the defect, it is unknown, although it could involve somatic mutations in the TH receptor β (THRβ)[(6)].

3. OBJECTIVE

The incidence of inappropriate secretion of TSH is generally low, however, to establish the differential diagnosis between different clinical conditions included under the syndrome, is usually complex. The objective of this review is to properly characterize such conditions, and to analyze biochemical difficulties in their differential diagnosis, emphasizing the best biochemical tools for that purpose.

4. PATHOGENESIS OF DIFFERENT CONDITIONS

4.1. Resistance to Thyroid Hormones

Receptors of TH (THR) belong to the super family of nuclear receptors and are encoded by two different genes: TRα and TRβ located on chromosomes 17 and 3, respectively. Each one of them, structurally similar, generates by alternative splicing two isoforms: THRα1 and THRα2, and THRβ1 and THRβ2 by different transcription start points[(7,8)].

THRα1, THRβ1 and THRβ2 proteins have identical DNA binding domain (DBD) and the ligand

binding domain (LBD) sites. THRα2 joins the TH response elements (TREs), but due to a change in the sequence of LBD, it does not bind TH, thus does not function as a proper THR[9]. THRα1 is predominantly expressed in heart, bone, and brain[10], while THRβ1 does it widely in all tissues, and the THRβ2 primarily in anterior pituitary, hypothalamus, retina, inner ear and brain[11].

The THR homodimerizes or heterodimerizes with retinoic acid receptor and binds to specific sequences of DNA termed TREs. In the absence of T3, the THR (heterodimer and homodimer) are associated with corepressors as the nuclear corepressor (NCoR), and the silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors (SMRT), that repress or silence the transcription of genes positively regulated by the ligand. The union of T3 to the THR releases the corepressors and recruits nuclear caoactivators as NCoA-1, NCoA-2 and NCoA-3[12].

To date more than 124 mutations were found in THRß, which except in one family, all were found in 7 to 10 TRß gene exons, and 15 % were *de novo* mutations[13]. The mutants (THRßmut) interfere with the function of the wild type THRß (THRßwt), a phenomenon known as dominant negative effect. This supposes the occupation of the TREs for the THRßmut which translates into effects alone or combined such as: non-union of T3, affinity reduced by T3, affinity limited by corepressors, or impaired interaction with coactivators[14,15].

The nature of the mutations found in the RTH and their effect on the structure of the THRß, suggests that disease can be mediated by a defect in the release or the recruitment of coregulatory proteins of the THRß, more than the inability of the THRß to bind the ligand. This hypothesis is based on the fact that the deletion of a THRß allele does not cause any disease, while the expression of a single mutant allele of THRß leads to RHT due to their negative dominant properties[16].

This complexity is parallel to the clinical phenotype of the syndrome, whose characteristics and severity vary among patients. The types of mutations of THRßmut cannot predict invariably the severity of the disease, so that individuals with the same genetic lesion may not have the same symptoms[17]. The severity of the resistance depends on the degree of damage in the LBD and interaction with tissue specific nuclear cofactors[14]. Due to the variable distribution of isoforms of the THR in different tissues in the same subject, is possible to find different clinical phenotypes. Another factor that can regulate the degree of resistance in a tissue is the relative expression of THRßmut with regard to THRßwt[18].

TH levels elevated in patients with RTH require that both thyrotroph and TRH hypothalamic releasing neurons present resistance[19]. Thus, the PRTH may result from alterations in the three major sites involved in the physiological mechanism that regulates the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: the hypothalamic dorsomedial nucleus (which acts as a metabolic sensor), and TRH-producing neurons, and the pituitary thyrotrophs[20].

It should also consider that 15 % of individuals with RTH has no mutation in the THR and that the RTH with mutations in the THR is clinically and biochemically indistinguishable from the RTH without gene mutations. Therefore, the absence of a mutation does not necessarily exclude the diagnosis of RTH[21].

4.1a. Clinical manifestations of resistance to thyroid hormones

Although the two broad categories described, GRTH and PRTH, have been clinically defined with conceptual purposes, the RTH is a complex disorder that can present as a whole spectrum of possible symptoms[22].

The GRTH manifests itself as a general inability to appropriately respond to the elevation of HT, causing a loss of negative feedback on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, leading to the no suppression of TRH, TSH, T3 and T4, and a parallel decrease in response of peripheral tissues to T3 and T4. This decrease in peripheral sensitivity allows the GRTH to imitate the clinical aspects of hypothyroidism, despite high levels of T3 and T4[23].

In the PRTH there is also a loss of negative feedback on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, causing no suppression of TSH, TRH and TH, but with enough sensitivity of peripheral tissues to T3 and T4 to induce symptoms of thyrotoxicosis[24].

When mutations in the THR associated with GRTH are expressed in either of the two isoforms, β1 or β2, show an inhibition of the response to T3 proportional to the effects caused, existing a general decrease in the response but preserving the increased ratio β2 greater than β1. In contrast, mutations present in the PRTH shows a selective damage on the expression of the THRβ2, resulting in a relationship β1 equal to β2 in the T3 response[23].

TABLE 1. Frequency of signs and symptoms in RTH. (IQ: intellectual quotients)
Translated from Weiss RE, Dumitrescu AM, Refetoff S 2010 Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95:3094-3102.

Clinical manifestation	Frequency (%)
Goiter	66-95
Emotional disturbances	60
Recurrent ear and throat infections	55
Delayed bone age > 2 SD	29-47
Attention deficit hyperactivity disorder	40-60
Sinus tachycardia	33-75
Hyperkinetic behavior	33-68
Low Body mass index (in children)	33
Learning disability	30
Short stature (< 5th percentile)	18-25
Hearingloss (sensorineural)	10-22
Mental retardation (IQ<70)	4-16

The mutations of THRβ2 that cause a disproportionate inhibition in the response to T3, can disrupt the ability of the pituitary gland and the hypothalamus of sensing properly T3 levels rather than the periphery, therefore in the PRTH on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis loses all or part of their T3 levels sensing ability, which causes a TSH and a TRH not suppressed, and an increase in the circulating TH. In these individuals, mutant receptor THRβ1, less affected than THRβ2, would retain the ability to respond to this increase in TH and would produce peripheral thyroid toxicity[23].

In table 1 the clinical manifestations and their frequencies are presented in the RTH. The combination of goiter, palpitations and tachycardia occurs in 75 % of patients with GRTH and almost all who have PRTH[18].

4.2. Thyrotropinoma

The term TSH-secreting pituitary tumor includes two opposite conditions regarding its functional expression: true thyrotropic neoplasia (TSHoma) which causes secondary hyperthyroidism, also called central hyperthyroidism, and pituitary hyperplasia resulting from a long term primary hypothyroidism[5].

Most of TSHoma (72 %) secret only TSH, with an overproduction of the α subunit (SUα). In 28 % of adenomas, there are concomitant secretion of TSH and other anterior pituitary hormones, mainly growth hormone (GH) and/or prolactin (PRL). This may be due to the fact that somatotroph and lactotroph cells share with thyrotrophs common transcription factors, such as Prop-1 and Pit-1[5,25].

The first case of TSHoma was documented in 1960 by measuring TSH concentration by bioassay[26], and since then approximately 400 cases have been described. The introduction of ultrasensitive immunoassays enabled the earlier differential diagnosis between primary hyperthyroidism and TSHoma before the stage of macroadenoma[27].

TSHomas consists of a defect in the negative regulation of TSH by the TH. The mechanism by which this regulation is lost is unknown, but may involve a defect in signaling via the THR[6]. Somatic mutations in the THR, the increased expression of the growth factor of fibroblasts, the loss of heterozygosity and the polymorphisms, in particular of the somatostatin receptor 5, are involved in the pathogenesis of the tumor[27]. Patients have physical signs and symptoms of excess of TH, and the TSHomas are almost always presented as macroadenomas that can cause visual and vascular complications[28]. As thyrotrophic cells consist of less than 5 % of all the pituitary gland cells, the TSHomas represent about 2 % of pituitary tumors[29], with a prevalence in the population of around one in a million, so they are a rare cause of hyperthyroidism compared with primary hyperthyroidism. However, this secondary hyperthyroidism should be excluded in the differential diagnosis, since not recognize it can lead to inappropriate treatments with serious consequences for the patient, including hypopituitarism, and complications in the visual field of vision due to compression of the optic chiasm[30].

4.2a. Clinical manifestations of Thyrotropinoma

The clinical aspects of patients with pure thyrotropinomas are of hyperthyroidism of variable severity, with diffuse goiter uninodular or multinodular, and approximately in the 72 % of the cases, there is association with any sign or symptom of tumor compression, such as headache, visual disturbance, or hypopituitarism[31].

It is relatively common that these patients are initially diagnosed as primary hyperthyroid, and treated with antithyroid drugs, radioiodine and/or thyroid surgery, which can alter permanently the thyroid status. In rare cases, thyrotropinomas may be clinically silent and diagnosed as non-secretory adenomas[31].

A partial or total hypopituitarism was observed in 25 % of cases, with headache in 20-25 %, and visual defects in approximately 50 % of patients, as a result of the suprasellar extension or invasion[25].

The most frequent association with concomitant hypersecretion of GH and/or PRL, may cause acromegaly and/or amenorrhea/galactorrea[25].

Signs and symptoms of hypopituitarism should be carefully evaluated. The gonadal axis is frequently affected. Menstrual disorders are present in all females with mixed TSH/PRL tumors and in one third of those with pure TSHoma. Central hypogonadism, delayed puberty and decreased libido have been described in male patients with either 'pure' or mixed TSH/PRL adenomas[32].

4.3. Abnormality in the serum binding proteins

In blood, TT4 and TT3 circulate bound to the thyroid hormone binding protein (THBP): TBG, albumin and TTR. This binding serves as extrathyroidal deposit of TH, and ensures an uninterrupted contribution to various tissues[33]. Any abnormality in the THBP, either in their concentration or in their affinity to the TH, cause significant alterations in its binding capacity, which lead to changes in the proportion of free and binded hormones in circulation. However, the thyroid status of an individual remains unchanged while the concentration of serum free thyroxine (FT4) remains within normal levels[33,34].

Changes in the TH caused by abnormalities in the THBP can create confusion in the diagnosis of thyroid dysfunction, since a discordance between the levels of TSH and TT4 is established, and as these abnormalities in the THBP coexist in non thyroidal disease, can also make difficult it diagnosis and treatment[34].

Therefore, the identification and quantification of abnormalities in the THBP in patients with discordance between TSH and TT4, added to ambiguous clinical findings, is very important, especially if it lacks a reliable method to measure FT4. This will facilitate the unequivocal diagnosis of thyroid dysfunction in the euthyroid hyperthyroxinemia, euthyroid hyporthyroxinemia or euthyroxinemic hyperthyroidism[35].

4.4. Specific and nonspecific antibodies

Physicians should be aware of the potential interferents in immunoassays, and always suspect about inconsistent results with the clinical state of patient, since the wrong interpretation, as a result of such interference, can cause misdiagnosis, unnecessary investigations, delay in the beginning of treatment or, still worse, the instauration of an inadequate treatment[36].

Although the RTH and autoimmune thyroid disease can co-exist, the presence of autoantibodies increases the suspicion that circulating substances may interfere with the determination of TH, and more rarely with TSH[37]. The presence of endogenous both specific and non-specific antibodies, may cause in single or double antibody immunoassays TH, falsely diminished or high values, depending on the nature of the interference and the design of the assay[38].

With respect to the nature of the interference, specific endogenous antibodies or autoantibodies have analite-specific interference (anti T4 and T3 antibodies), while non-specific endogenous antibodies or heterophile antibodies have method-specific interference [HAMA (human anti-mouse antibodies) and rheumatoid factor among others[38-40].

With regard to the design of the assay, those that use labeled analogs or one step assays, in which the assays antibodies, the patient serum and the tracer are in contact all along the procedure, are the most susceptible to interference. Meanwhile the two steps methods, where the extraction of the TH is followed by a wash step, which eliminates all other components of the serum before adding the labeled hormone, seem less or no affected by the autoantibodies[38].

The prevalence of the interference depends on the method capability for autoantibodies detection. It is low in healthy patients, but it can increase up to 10 % in patients with autoimmune disease, although in most of them there is no an obvious substantial interference[38].

Heterophile antibodies produced interference by the common mechanism of promoting the binding between the capture antibody and the signal antibody in the absence of the analyte. This type of non-specific binding result in falsely elevated values. On the other hand if heterophile antibodies bind only to the capture antibody, and affect the variable region or block sterically the binding, even when not directly bind the site recognized by the analyte, the values will be falsely decreased. This type of interference has been described mainly for TSH by immunometric methods, although it

has been also demonstrated for a competitive assay of FT4[3]. Most current methods use sufficient quantities of HAMA blockers (such as nonspecific murine IgG) to suppress the interference, however, in some specimens with high titers of antibodies, may persist a clinically important interference[38].

For electrochemiluminiscent methods using ruthenium (Ru) as luminescent material, there are antibodies that can reduce the amount of emissions produced by excited Ru, producing –both in immunometric as in competitive assays– falsely elevated or diminished values respectively[41].

Ru is a transition metal used in electrical contacts in alloys with Palladium and Platinum with high resistance to wear, in the production of electronic systems with thick film technologies, and in the manufacture of electric contact-resistant. Induction of antibodies anti-Ru could result from the entry of the Ru into the food chain or by exposure to residues on the clothing[42].

5. BIOCHEMICAL TESTS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN THYROTROPINOMA AND RESISTANCE TO THYROID HORMONES

The distinction between TSHoma and RTH using biochemical tests represents a major challenge since no single test is conclusive, so the diagnosis should be based on a combination of tests like determination of TSH, TH, SUα, peripheral markers of the TH action that will be mentioned later, and dynamic tests of stimulation of TSH with TRH and TSH suppression with T3[10].

5.1. Thyrotropin

There is significant overlap in the TSH values among patients with TSHoma and RTH[43]. Although all patients with TSHoma secrete large amounts of TH, the TSH concentration varies from normal (possibly due to intact feedback) to very high (for a possible increase of their biological activity due to changes in the glycosylation of the molecule), unlike other pituitary secreting adenomas as somatotropinomas and corticotropinomas which always secrete large amounts of hormones[44].

In addition in the TSHomas there are an increase of the frequency of pulses with normal amplitude, an increase in the basal (non-pulsating release), and a significant change (two hours delay) in the circadian rhythm, that translates into higher TSH values in the morning[44].

The RTH in turn is associated with the secretion of different isoforms of TSH in which chains of carbohydrates have a higher percentage of exposed Galactose/N-acetylglucosamine, which leads to an increase in biological activity with the presence of goiter and thyroid hypersecretion, despite normal levels of immunoreactive TSH[45].

5.2. Thyroid Hormones

In Table 2 are shown different clinical or physiological conditions that presenting with euthyroid hyperthyroxinemia and should be differentiated from TSHoma or RTH.

Most of these conditions can be differentiated with the clinical history of the patient and by measuring FT3 and FT4[25]. TT4 normal levels were found in several patients with TSHoma, even when they had and severe signs and symptoms of hyperthyroidism. This indicates that the measurement of the free TH is mandatory[25].

In the RTH, the concentration serum of rT3 (reverse T3) is high[37], while TT4 and TT3 can be slightly to very increased, but maintaining a normal TT3/TT4 relationship[2], in contrast to the disproportionate increase of T3 characteristic of autoimmune thyrotoxicosis[8].

5.3. Thyrotropin α subunit

Absolute values of SUα have excellent sensitivity and specificity, although as it has been said,

TABLE 2. Conditions associated with euthyroid hyperthyroxinemia. Translated and modified from Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD 1996 Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 17:610-38.

Increased circulating transport proteins (albumin, TTR TBG)
FDH
Abnormal TTR forms
Anti-TSH or TH antibodies
Neonatal period
Systemic illness
Acute psychiatric illness
Drugs (amphetamine, amiodarone, oral contrast agents)
Replacement therapy with LT4 (levothyroxine)
Defects in the conversion of T4 to T3
TSHoma
RTH

individually used could mislead the diagnosis in postmenopausal women, in which the determinations of LH and FSH (who share SUα with TSH) are common[43]. SUα concentration is a measure of the excessive secretion of TSH in the TSHoma at the expense of an increase in the pulsatility, as intrinsic feature of the adenoma, and not by the action of stimulatory peptides or neurotransmitters[44].

High levels of SUα, or a relationship SUα (μg/L) /TSH (mU/L) x10 greater than 1[46], are indicative of TSHoma in more than 90 % of the cases, although a normal result does not exclude this diagnosis[27].

5.4. Liothyronine suppression test

Werner test that measures the response to high dose of liothyronine (LT_3) is used to assess the presence and extent of hormone resistance, and allows getting a diagnosis of RHT when mutation in THRβ has not been identified. The aim of using LT_3 instead of LT_4 is its faster action -which reduces the period of administration of the hormone-, and the reduction of symptoms in sensitive individuals due to its shorter half life, although the test is contraindicated in patients with heart problems[37].

Oral administration of 100 μg/day of T3 for 10 days, is effective to demonstrate autonomy (TSHoma) or refractoriness (RTH) of the pituitary thyrotrophs to the TH[5].

In Figure 1 it can be seen the response of the peripheral tissues in normal and RTH individuals to administration of LT_3. Attenuated SHBG (sex hormone binding globulin) stimulation, and suppression of ferritin, cholesterol, and creatine kinase (CK) is compatible with RTH[8].

5.5. Thyrotropin-Releasing Hormone stimulation test

The test is performed with 200 to 500 μg TRH intravenously injection, and TSH is measured at 0, 15, 30, 45 and 60 minutes post injection[47].

RTH patients have a normal or exaggerated response while patients with TSHoma usually show a flat response[48]. Decreased or absent response has good sensitivity and excellent specificity in patients with intact thyroid although a slightly decreased sensitivity after the thyroidectomy[43]. The lack of response, suggests that TRH receptor may be absent or may not be functional, however is present in the majority of tumors[5]. A normal or partial response would indicate possible etiological or molecular differences between TSHomas[49,2].

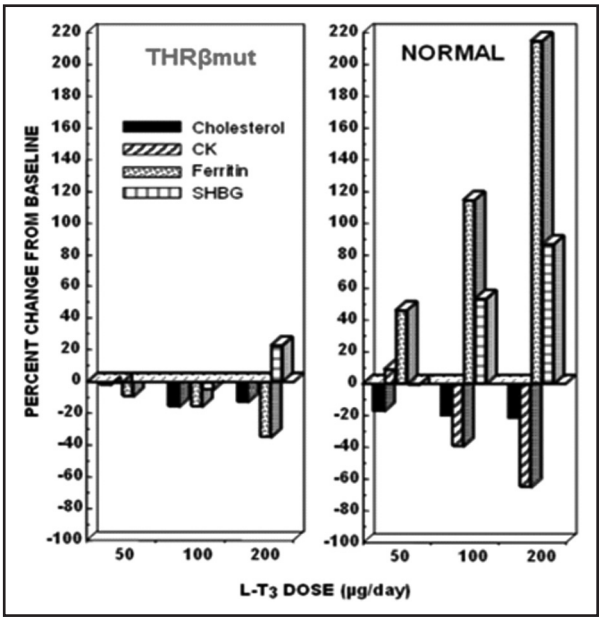

Figure 1. Response of peripheral tissue in normal and RTH-subjects to LT_3 administration. Translated and adapted from Refetoff S, Dumitrescu AM www.thyroidmanager.org. Thyroid hormone resistance syndromes 2012.

5.6. Se (Selenium)/ Cu (Copper) ratio

Serum Cu levels increase by action of the TH mainly by increase of the synthesis and release of ceruloplasmin by the liver, and decreases due to intracellular competition of the proteins that bind Cu (Metallothionein)[50].

In the TSHomas, high levels of TH would similarly increase Se and Cu in the serum with only a small net effect on the Se/Cu ratio, while in the RTH, the induction of Cu is abolished due to the dysfunctional THRβ, leading to a higher Se/Cu ratio in these patients[50].

5.7. Peripheral Thyroid Hormones markers

Some of them are measured *in vivo*, as basal metabolic rate, cardiac systolic time intervals, "Achilles" reflex time, while other as SHBG, cholesterol, angiotensin converting enzyme, soluble interleukin-2receptor, osteocalcin, carboxy terminal telopeptide of type I collagen (ICTP), etc. are measured *in vitro*. In particular, SHBG and bone parameters (ICTP) were satisfactory to differentiate hyperthyroid patients with TSHoma of those with PRTH[25]. Similar to common forms of

hyperthyroidism, 80 % of patients with TSHoma have high levels of SHBG and ICTP, unlike patients with PRTH having normal values[51,52].

6. COMPLEMENTARY STUDIES

As well as other tumors of the sellar region, nuclear magnetic resonance (MRI) is the study of images of preference for displaying a TSHoma. The high-resolution computed tomography (CT) is the alternative method in case of contraindications to MRI, as in patients with pace maker. Most of the TSHomas are diagnosed in the stage of macroadenomas, and in two-thirds of the cases there are different degrees of suprasellar extension or invasion of sphenoidal sinus[25].

In the RTH, thyroid radioiodine uptake is increased and perchlorate discharge no occurs.

The chronic administration of long-acting somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism, caused a marked decrease in FT3 and FT4 in almost all patients with TSHoma, while patients with PRTH did not respond. Therefore, treatment with them for at least two months may be useful in the differential diagnosis[53].

7-TREATMENT

7.1. Thyrotropinoma

Failure to diagnose a TSHoma can have serious consequences for the patient, as surgery or thyroid ablation, which in turn can lead to increased volume of the tumor becoming an invasive macroadenoma[5].

The first choice of treatment is pituitary surgery, although usually the complete removal is not possible since these lesions are usually diagnosed in the stage of macroadenoma and are invasive. Only a third of patients achieved cure with this procedure[54].

Pituitary radiotherapy or treatment with somatostatin analogues are alternative valid if surgery is contraindicated or has previously failed[54].

Although the efficacy of the conventional radiotherapy in the treatment of these tumors appear as minor than in other pituitary tumors, contin-

TABLE 3. Differential diagnosis between TSHomas and RTH. Adapted from Beck-Peccoz P, Persani L www.thyroidmanager.org. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas 2012

Parameter	TSHomas mean ± SE	RTH mean ± SE	P
Female/Male Ratio	1.3	1.4	NS
Familial cases	0 %	82 %	< 0.0001
TSH mU/L	3.0 ± 0.4	2.3 ± 0.3	NS
FT4 pmol/L	38.8 ± 3,9	29.9 ± 2.3	NS
FT3 pmol/L	14.0 ± 1.2	11.3 ± 0.8	NS
Lesions at CT or MRI	99 %	23 %	< 0.0001
Germinal TRβ Mutation	0 %	84 %	< 0.0001
High TSH Biological/immunological	38 %	90 %	NS
High SUα levels	69 %	3 %	< 0.0001
High SUα/TSH ratio	81 %	2 %	< 0.0001
Elevated SHBG and/or ICTP	90 %	8 %	< 0.0001
Blunted TSH response to TRH test	87 %	2 %	< 0.0001
Abnormal TSH response to T3 suppression[a]	100 %	100 %[b]	NS
FT4/FT3 reduction/normalization during long-acting somatostatin analogues[c]	92 %	0 %	< 0.0001

[a] *Werner's test (80-100 µgT3 for 8-10 days). Quantitatively normal responses to T3, i.e. complete inhibition of both basal and TRH-stimulated TSH levels, have never been recorded in either group of patients.*

[b] *Although abnormal in quantitative terms, TSH response to T3 suppression test was qualitatively normal in 45/47 RTH patients.*

[c] *Two or more injections of somatostatin analogues (e.g., Octreotide-LAR 20-30 mg every month or Lanreotide Autogel 120 mg every 6-8 weeks).*

ues to be widely used due to the relatively low cure rate that have the surgical option, and the non existence of other therapeutic methods with proven possibility of definitive cure. Radiosurgery ("Gamma Knife") could have greater efficacy in the treatment of residual lesions, especially in the cavernous sinus, if experience with this method would be less limited[31].

Treatment with somatostatin analogues revealed that TSH levels are normalized in 70 % of patients, and in 38 % of them, tumor size decreases in 20 %[55]. Only in cases of partial or complete resistance to them, dopamine agonists could be used, either associated or isolated, considering that they have less therapeutical efficiency[31].

7.2. Resistance to Thyroid Hormones

In the RTH no treatment can correct the defect completely, and would be important not to intervene only with the purpose of normalizing TSH or TH levels, but to make the correct diagnosis, and to avoid surgical and/or antithyroid treatment in asymptomatic patients[37].

The 3,5,3´-triiodothyroacetic acid (TRIAC), analog TH, was useful in the treatment of RTH, as well as other drugs like the dextrothyroxine (D-T_4) that can suppress TH concentrations by the suppression of TSH[56].

Other drugs that decrease TSH concentrations include glucocorticoids, somatostatin and dopamine agonists such as bromocriptine and pergolide which can reduce the concentration of TSH, but lose effectiveness when used over anextended period of time[37]. Somatostatin analogues have a limited use due to their side effects and the inability to keep the TSH suppressed. They may also cause a paradoxical increase of TSH in some pacientes[56].

Patients who have not been properly diagnosed and have surgery or radioiodine thyroid ablation performed to correct the biochemical abnormalities, present a recurrence of goitre, dysfunction of the pituitary-thyroid axis and subsequent hypothyroidism. They should be treated with supraphysiological doses of LT_4 (500 to 1000 μg/day) to reduce the potential risk of thyrotrophic hyperplasia and adenoma[18].

Surgical treatment of goiter is not effective at long term, because on the contrary to autoimmune thyroid disease, in the goiter there is no underlying destructive process and recurrence is significant, so it is more effective to inhibit the growth of the thyroid gland by the suppression of TSH[37].

A single supraphysiological daily dose of LT_3, is effective in reducing the size of goiter with notable cosmetic advantages, without side effects. At the moment, and considering the high incidence of failure in the outcomes of the surgery, that seems to be the treatment of choice, with an adjusted LT_3 dose depending on the concentration of TSH, thyroglobulin and size of the goiter[57].

8. CONCLUSION

The TSHoma and the RTH constitute the main etiologies of syndrome of inappropriate secretion of TSH characterized by non-suppressed TSH and high levels of TH.

The distinction between TSHoma and PRTH can be difficult since both conditions do not present significant differences in age, sex, gender or concentrations of TSH, FT4 and FT3. No individual biochemical test can validate the differential diagnosis that must be based on a combination of evidence and observations: serum concentration of SUα and relationship SUα/TSH, TSH response to TRH, TSH response to suppression with LT_3, genetic analysis for the presence of mutations in the gene of THRß, and history of an affected first-degree relative. The latter is virtually diagnostic of RTH, since the disorder is familial in 80-90 % of cases.

The co-secretion of others (GH, PRL), pituitary hormones, as well as imaging studies such as MRI and CT of pituitary gland can contribute to differential diagnosis.

The importance of the differential diagnosis of these rare clinical conditions, are related to diagnostic and therapeutic challenges that they presented. Therefore, the failure to recognize them as different entities may have deleterious consequences, such as thyroid ablation in patients with central hyperthyroidism, or unnecessary pituitary surgery in those with PRTH. Conversely, early diagnosis and proper treatment of the TSHomas can improve the cure rate and prevent serious neurologic and endocrine complications, visual defects by the compression of the optic chiasm, headaches and hypopituitarism.

9. BIBLIOGRAPHY

1. **Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, Livolsi VA, Nicolli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockight JR.** 2003. Guidelines Com-

mittee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 13:3-126 (Versión en español: Bergoglio LM, Mestman JH 2005. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Rev Argent Endocrinol Metab 42:1-134, 2005

2. **Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ.** The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 14:348-99, 1993
3. **Wu SY, Cohen RN, Simsek E, Senses DA, Yar NE, Grasberger H, Noel J, Refetoff S, Weiss RE.** A novel thyroid hormone receptor-beta mutation that fails to bind nuclear receptor corepressor in a patient as an apparent cause of severe, predominantly pituitary resistance to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 91:1887-95, 2006
4. **Lado-Abeal J, Dumitrescu AM, Liao XH, Cohen RN, Pohlenz J, Weiss RE, Lebrethon MC, Verloes A, Refetoff S.** A de novo mutation in an already mutant nucleotide of the thyroid hormone receptor beta gene perpetuates resistance to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 90:1760-7, 2005.
5. **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 17:610-38, 1996
6. **Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM.** Somatic mutation of TR-beta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. J Clin Endocrinol Metab 86:5572-6, 2001
7. **Lazar MA.** Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr Rev 14:348-99, 1993
8. **Refetoff S, Dumitrescu AM.** www.thyroidmanager.org Thyroid hormone resistance syndromes, 2012.
9. **Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, Cua K, Gauthier K, Chassande O, Seo H, Hayashi Y, Samarut J, Murata Y, Weiss RE, Refetoff S.** Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha. Proc Natl Acad Sci USA 98:349-54, 2001
10. **Cheng SY.** Thyroid hormone receptor mutations and disease: beyond thyroid hormone resistance. Trends Endocrinol Metab 16:176-82, 2005
11. **Abel ED, Boers ME, Pazos-Moura C, Moura E, Kaulbach H, Zakaria M, Lowell B, Radovick S, Liberman MC, Wondisford F.** Divergent roles for thyroid hormone receptor beta isoforms in the endocrine axis and auditory system. J Clin Invest 104:291-300, 1999
12. **Koenig RJ.** Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. Thyroid 8:703-13, 1998
13. **Refetoff S, Dumitrescu AM.** Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21:277-305, 2007
14. **Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, Yen PM, Sunthornthepvarakul T, Marcocci C, Chin WW, Refetoff S.** Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? J Clin Endocrinol Metab 80:3246-56, 1995
15. **Liu Y, Takeshita A, Misiti S, Chin WW, Yen PM.** Lack of coactivator interaction can be a mechanism for dominant negative activity by mutant thyroid hormone receptors. Endocrinology 139:4197-204, 1998
16. **Fozzatti L, Lu C, Kim DW, Park JW, Astapova I, Gavrilova O, Willingham MC, Hollenberg AN, Cheng SY.** Resistance to thyroid hormone is modulated in vivo by the nuclear receptor corepressor (NCOR1). Proc Natl Acad Sci USA 108:17462-7, 2011
17. **Yoh SM, Chatterjee VK, Privalsky ML.** Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptors and transcriptional corepressors. Mol Endocrinol 11: 470-80, 1997
18. **Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK.** Thyroid hormone resistance. Postgrad Med J 84:473-7, 2008
19. **Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros A, Ahima RS, Boers ME, Hashimoto K, Forrest D, Wondisford FE.** Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. J Clin Invest 103:271-9, 1999
20. **Mihály E, Fekete C, Légrádi G, Lechan RM.** Hypothalamic dorsomedial nucleus neurons innervate thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the paraventricular nucleus. Brain Res 891:20-31, 2001
21. **Sadow PM, Reutrakul S, Weiss RE, Refetoff S.** Resistance to thyroid hormone in the absence of mutations in the thyroid hormone receptor genes. Curr Opin Endocrinol Diabetes 7:253-9, 2000
22. **Yen PM.** Molecular basis of resistance to thyroid hormone. Trends Endocrinol Metab 14:327-33, 2003.
23. **Wan W, Farboud B, Privalsky ML.** Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta2 isoform function. Mol Endocrinol 19:1529-42, 2005
24. **Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi D, Persani L, Papandreou MJ, Asteria C, Faglia G.** Pituitary resistance to thyroid hormones. Horm Res 38:66-72, 1992
25. **Beck-Peccoz P, Persani L.** www.thyroidmanager.org Thyrotropin-secreting pituitary adenomas, 2012.
26. **Jailer JW, Holub DA.** Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. Am J Med 28:497-500, 1960
27. **Prieto-Tenreiro A, Díaz-Guardiola P.** Long term treatment of a thyrotropin-secreting microadenoma with somatostatin analogues. Arq Bras Endocrinol Metabol 54:502-6, 2010
28. **Ando S, Sarlis NJ, Krishan J, Feng X, Refetoff S, Zhang MQ, Olfield EH, Yen PM.** Aberrant alternative splicing of thyroid hormone receptor in a TSH-secreting pituitary tumor is a mechanism for hormone resistance. Mol Endocrinol 15:1529-38, 2001
29. **Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A.**

The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. Eur J Endocrinol 148:433-42, 2003
30. **Kienitz T, Quinkler M, Strasburger C J and Ventz M.** Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature. Eur J Endocrinol 157:39-46, 2007
31. **Abucham J, Vieira TC.** Adenomas Hipofisários Produtores de Glicoproteínas: Patogênese, Diagnóstico e Tratamento. Arq Bras Endocrinol Metabol 49:657- 73, 2005
32. **Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL.** European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. Eur Thyroid J 2:76-82, 2013
33. **Schussler GC.** The thyroxine-binding proteins. Thyroid 10:141-9, 2000
34. **Bartalena L.** Recent achievements in studies on thyroid hormone binding proteins. Endocr Rev 11:47-60, 1990
35. **Bhatkar SV, Rajan MG, Velumani A, Samuel AM.** Thyroid hormone binding protein abnormalities in patients referred for thyroid disorders. Indian J Med Res 120:160-5, 2004
36. **Tan MJ, Tan F, Hawkins R, Cheah WK, Mukherjee JJ.** A hyperthyroid patient with measurable thyroid-stimulating hormone concentration - a trap for the unwary. Ann Acad Med Singapore 35:500-3, 2006
37. **Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S.** Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95:3094-102, 2010
38. **Després N, Grant AM.** Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. Clin Chem 44:440-54, 1998
39. **Kohse KP, Wisser H.** Antibodies as a source of analytical errors. J Clin Chem Clin Biochem 28:881-92, 1990
40. **Levinson SS.** Antibody multispecificity in immunoassay interference. Clin Biochem 25:77-87, 1992
41. **Ohba K, Noh JY, Unno T, Satoh T, Iwahara K, Matsushita A, Sasaki S, Oki Y, Nakamura H** .Falsely elevated thyroid hormone levels caused by anti-ruthenium interference in the Elecsys assay resembling the syndrome of inappropriate secretion of thyrotropin. Endocr J 59:663-7, 2012
42. **Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 84:476-86, 1999
43. **Buijs MM, Gorgels JP, Endert E.** Interference by anti-ruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay. Ann Clin Biochem 48: 276-81, 2011
44. **Roelfsema F, Pereira AM, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA.** Thyrotropin secretion by thyrotropinomas is characterized by increased pulse frequency, delayed diurnal rhythm, enhanced basal secretion, spikiness, and disorderliness. J Clin Endocrinol Metab 93:4052-7, 2008
45. **Persani L, Borgato S, Romoli R, Asteria C, Pizzocardo A, Beck-Peccoz P.** Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chain modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. J Clin Endocrinol Metab 83:2486-92, 1998
46. **Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Bigos ST, Gershengorn MC, Maloof F.** Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 45:534-43, 1977
47. **Elston MS, Conaglen JV.** Clinical and biochemical characteristics of patients with thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas from one New Zealand centre. Intern Med J 40:214-9, 2010
48. **Khandwala H, Lee C.** Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. CMAJ 175:351, 2006.
49. **Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD.** Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. Ann Intern Med 123:572-83, 1995
50. **Mittag J, Behrends T, Nordström K, Anselmo J, Vennström B, Schomburg L.** Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. Biochem J 443:103-9, 2012
51. **Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, Medri G, Marcocci C, Brabant G, Forloni F, Pinchera A, Faglia G.** Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. J Clin Endocrinol Metab 71:19-25, 1990
52. **Persani L, Preziati D, Matthews CH, Sartorio A, Chatterjee VK, Beck-Peccoz P.** Serum levels of carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) in the differential diagnosis of the syndromes of inappropriate secretion of TSH. Clin Endocrinol (Oxf.) 47:207-14, 1997.
53. **Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, Facchetti M, Beck-Peccoz P.** Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 62:176-81, 2005
54. **Berker D, Isik S, Aydin Y, Tutuncu Y, Akdemir G, Ozcan HN, Guler S.** Thyrotropin secreting pituitary adenoma accompanying a silent somatotropinoma.Turk Neurosurg 21:403-7, 2011
55. **Chanson P, Weintraub BD, Harris AG.** Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. Ann Intern Med 119:236-40, 1993
56. **Dong Q, Gong CX, Gu Y, Su C.** A new mutation in the thyroid hormone receptor gene of a Chinese family with resistance to thyroid hormone. Chin Med J (Engl) 124:1835-9, 2011
57. **Anselmo J, Refetoff S.** Regression of large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. Thyroid 14:71-4., 2004