

Posición de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología sobre el uso de los inhibidores del sistema de renina angiotensina en la pandemia de COVID-19

José M García Mateo, MD, FACE

Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología

Estamos en medio de la pandemia viral de COVID-19, que nos mantiene atentos a toda la información relacionada con esta situación. Una controversia que ha surgido se relaciona con un posible aumento en la susceptibilidad a la infección con COVID-19 por usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ACEi y ARBs). Estos fármacos se suelen usar en nuestra práctica clínica como antihipertensivos y, por sus efectos beneficiosos, en enfermedad crónica renal, incluyendo nefropatía diabética, fallo cardíaco crónico y enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Sociedades médicas importantes relacionadas con la hipertensión arterial y con la enfermedad aterosclerótica cardiovascular e hipertensión, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la Asociación Americana del Corazón (AHA), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Americana de Fallo Cardíaco (HFSA) han reaccionado ante esto. Ellas concluyen unánimemente que los pacientes tratados con inhibidores de ECA o con bloqueadores del receptor de angiotensina 2 para indicaciones como hipertensión, fallo cardíaco o enfermedad isquémica cardíaca deben seguir con su tratamiento.


A diario los medios traen a la luz pública comentarios sin fundamento probado sobre estos medicamentos, alarmando a nuestra comunidad. Esto aumenta la ansiedad y puede, en la mayoría de los casos, llevar a decisiones incorrectas.

Repasemos estas posiciones: La posibilidad de que el paciente sea más susceptible a COVID-19 con estos fármacos con beneficios cardiorrenales viene del hecho de que este virus utiliza como correceptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar a las células. Tanto los inhibidores de ECA como los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 aumentan la expresión de ECA2 –un vasodilatador vinculado al mecanismo antihipertensivo de estos agentes–, además de tener otros beneficios cardiovasculares. Al haberse documentado una expresión significativa de ECA2 en las células alveolares del pulmón, se podría explicar un aumento en la posibilidad de entrada de COVID-19 a estas células. Se ha reportado que los pacientes que más usan estos fármacos (hipertensos, diabéticos, renales y fallo cardíaco) tienen una expresión mayor de ECA2, incluyendo las células alveolares. Por el contrario, recientemente se menciona un posible beneficio asociado a los inhibidores del sistema renina angiotensina como protectores contra la infección COVID-19 y como un posible tratamiento. Los efectos vasodilatadores del aumento de ECA2 y los cambios estructu-

rales de esta con inhibidores de angiotensina han sugerido una protección del proceso infeccioso en el pulmón, mayormente con datos con modelos de animales y en estudios pequeños en humanos con daño viral respiratorio.

Ante esta controversia, el Dr. George Bakris, de la Universidad de Chicago comenta: “Esto es controversial y es solo una hipótesis no basada en evidencia. No necesitamos el sensacionalismo de los medios en esta situación; todavía no tenemos claro cómo los inhibidores de ECA o los bloqueadores de angiotensina 2 afectan la expresión de ECA2, así que menos del efecto en la infección con COVID-19. Eso sí, cuando el paciente que los necesita deja estos fármacos habrá descontrol de la presión arterial, aumento en mortalidad y deterioro renal, entre otros”.

Los desórdenes cardiometabólicos como diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia renal son una epidemia en nuestra población. No podemos poner en duda el beneficio probado de estos fármacos en base a una hipótesis sin fundamento claro. Cualquier cambio de tratamiento en estas condiciones cardiovasculares para pacientes en riesgo o con infección COVID-19 debe ser supervisado y basado en la más reciente evidencia científica. La Fundación Nacional del Riñón (NKF) también se une a este llamado, poniendo énfasis sobre el deterioro renal en pacientes que descontinúan estos fármacos para el tratamiento de enfermedad crónica renal, incluyendo nefropatía diabética.

La Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED) apoya el comunicado de las mencionadas asociaciones que aconseja mantener el tratamiento con inhibidores de angiotensina en los pacientes con esta indicación y recomienda mantenernos alerta a la información que esté basada en la más reciente evidencia científica. 

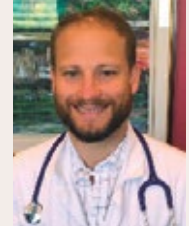
Referencias

1. Patel, A; Ashish, V. COVID-19 and ACE inhibitors and ARB's. Online, March 24, 2020. [jama.com. doi:10.1001/jama.2020.4812](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812)
2. AHA/ACC/HFSA. Statement: Patients with COVID-19 should continue with ACE-i and ARB's. Online March 17, 2020. [newsroom.heart.org](https://www.heart.org/newsroom)
3. Tikellis, C, et al. ACE2 a Key Modulator of the RAS. *Int J of Peptides*. Vol 212, Art ID 256294. doi:10.1155/2012/256294
4. Perico, L; Benigni, A; et al. Should COVID-19 Concern Nephrologists? *Nephron*. Published Online March 23, 2020. doi: 10.1159/000507305
5. Huges, S. COVID-19 and Angiotensin Drugs. *Medscape Medical News*. Published Online March 25, 2020. [medscape.com](https://www.medscape.com)

Los ácidos grasos de omega 3 para disminución de riesgo cardiovascular

Alex González, MD

Endocrinólogo



Triglicéridos y riesgo cardiovascular

Los triglicéridos son un tipo de grasa (lípidos) que se encuentra en la sangre. Estos aumentan en pacientes obesos, diabéticos, con consumo excesivo de alcohol y vida sedentaria, entre otros.

La literatura demuestra que los niveles altos de triglicéridos tienen un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular. Algunos medicamentos como los fibratos, que son eficaces para disminuir los triglicéridos, no han demostrado beneficio cardiovascular. Sin embargo, recientemente los ácidos grasos de omega 3 (tales como el etilo de icosapento –*Vascepa*[®]–) han demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con niveles óptimos del colesterol “malo” (LDL-C). Esto se debe al riesgo residual.

Riesgo residual

Muchos pacientes logran alcanzar niveles óptimos de colesterol malo (debajo de 70); sin embargo, ellos continúan teniendo eventos cardiovasculares. Esto se debe a que el paciente tiene otros factores que contribuyen a estos eventos, ya sea genéticos o adquiridos. Dicho fenómeno se llama riesgo residual. En estos pacientes otros lípidos, en adición al LDL-C, deben ser el centro de la terapia.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los altos niveles de triglicéridos están asociados a un aumento aterosclerótico cardiovascular. Este riesgo ocurre debido a que los remanentes de los triglicéridos

no necesitan oxidación y entran fácilmente al espacio subendotelial, promoviendo la aterosclerosis.

Uso de omega 3 en el tratamiento

Los ácidos grasos de omega 3 son grasas poliinsaturadas en las que existe un enlace doble en la posición 3 en la cadena de carbonos. Los ácidos grasos que tienen un efecto en los lípidos son el ácido eicosapentaenoico (EPA; *Vascepa*[®]) y el ácido docosahexaenoico (DHA) y sus combinaciones (DHA + EPA; *Lovaza*[®] y *Epanova*[®]). La dosis usual de estos es de 4 gramos al día (Tabla 1).

Tabla 1

Nombre genérico	Omega 3 etil éster	Etilo de icosapento
Nombre comercial	Lovaza/Omacor	Vascepa
EPA (cápsula)	0,465 g	1 g
DHA (cápsula)	0,375 g	0
Dosis (día)	4 cápsulas/día	4 cápsulas/día

Evidencia de estudios con omega 3

Varios estudios clínicos han utilizado ácidos grasos de omega 3 para ver su efecto a nivel cardiovascular.

Los resultados de estos estudios se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

	GISSI-Prevenzione ^a EPA/DHA 1 g/d	ORIGIN ^b EPA/DHA 1 g/d	JELIS ^c EPA 1.8 g/d
Population	Italian	International	Japanese
No.	11,324	12,536	18,645
Sex	85% male	65% male	31% male
Risk profile	Recent MI (\leq 3 mo; median, 16 d)	High risk of CV events and IFG, IGT, or diabetes	80% 1 ^o prevention; TC \geq 6.5 mmol/L; excluded MI in \leq 6 mo
Follow-up	3.5 y	6.2 y (median)	4.6 y (mean)
Statin use	Minimal	53% in omega-3 FA arm vs 54.5% in placebo arm	All taking background statins (simvastatin or pravastatin)
Primary end point	All-cause death, nonfatal MI, nonfatal stroke	Death from CV causes	MACE
Result	RRR 10% ($P = .048$)/15% ($P = .023$) (2- or 4-way analysis)	HR = 0.98 $P = .72$	RRR 19% (no prespecified minimum TG level) $P = .011$
LDL-C	Increased 2%-3% > control groups	-11.8 in n-3 FA arm vs -12.4 in placebo arm	-25% in both groups
SCD	RR = 0.74 and 0.55 (2- and 4-way analyses, respectively)	-	HR = 1.06


Aunque los resultados pueden variar, la mayoría favorece el uso de estos medicamentos para la disminución del riesgo cardiovascular. Recientemente, el estudio REDUCE-IT utilizando EPA (*Vascepa*[®]) demostró disminución de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o angina inestable (17.2% vs 22.0% [HR], 0.75 95% CI 0.68-0.83).

Aunque en estas guías no se da una recomendación específica para disminuir los triglicéridos con el uso de omega 3, sí se expone que los niveles altos de triglicéridos (por encima de 175 mg/dL) son un factor potenciador del riesgo cardiovascular.

Debido a los resultados del estudio REDUCE-IT, en la actualización de los estándares de tratamiento en el manejo de diabetes de la Asociación Americana de Diabetes, se dio la recomendación de utilizar los ácidos omega 3 en aquellos pacientes con diabetes y enfermedad aterosclerótica cardiovascular que tengan un LDL-C controlado pero los triglicéridos elevados (entre 135 y 499 mg/dL).

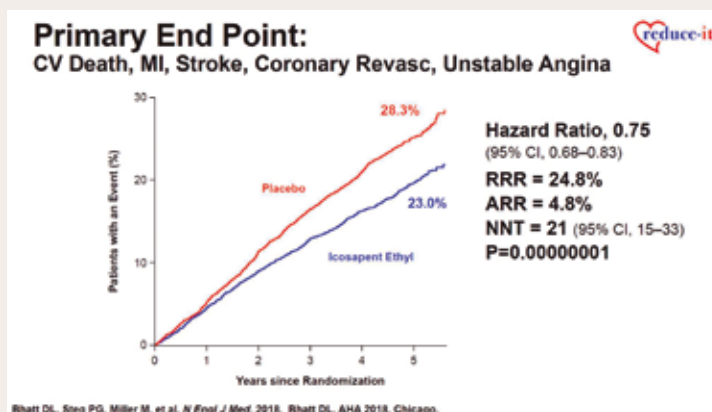
La asociación de cardiólogos en Europa también los recomienda en combinación con estatinas en los pacientes de alto riesgo cardiovascular que tengan los triglicéridos elevados (entre 135 y 499 mg/dL).

Conclusión

Los ácidos grasos de omega 3 son una nueva herramienta para pacientes que tienen un alto riesgo aterosclerótico cardiovascular, aunque tengan niveles óptimos de LDL-C con una estatina, pues con ellos se disminuye el riesgo residual. El mecanismo exacto por el cual se logra disminuir el riesgo cardiovascular todavía está por dilucidarse. 

Referencias

- Maki et al. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *Journal of Clinical Lipidology*, Vol 13, No 6, December 2019.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380.
- American Diabetes Association; 2019. <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/ada-issues-critical-updates-to-2019-standards-of-care>. Accessed March 15, 2020.



Recomendaciones

En 2018, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), en conjunto con múltiples entidades de renombre mundial, tales como *National Lipid Association* (NLA) entre otros, emitieron las nuevas guías para el tratamiento del colesterol y para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) en adultos.

Incidentalomas adrenales: Manejo actualizado y simplificado

José M García Mateo, MD, FACE

Endocrinólogo y Lipidólogo Clínico

Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED)



La creciente demanda de pruebas radiológicas y el envejecimiento paulatino de la población han llevado al aumento progresivo en la detección de lesiones suprarrenales indeterminadas. Una vez detectado el incidentaloma adrenal, disponemos actualmente de pruebas clínicas y hormonales y de una batería de técnicas de imagen (CT, MRI, PET/TC) que hacen posible el diagnóstico etiológico de la mayoría de estas lesiones. En este artículo presentamos las ventajas y limitaciones de cada técnica, las características de las lesiones adrenales más frecuentes y proponemos un algoritmo diagnóstico que permita el diagnóstico de las mismas.

Palabras clave: Incidentaloma adrenal; tomografía computarizada (CT); resonancia magnética (MRI); hipercortisolismo; feocromocitoma; hiperaldosteronismo; .

Introducción y epidemiología

Los incidentalomas adrenales son masas suprarrenales clínicamente silentes descubiertas durante el estudio, tratamiento o seguimiento de otras condiciones clínicas. La definición excluye a los pacientes sometidos a pruebas de imagen como parte del seguimiento de un cáncer. Aunque el significado clínico de estas masas no depende de su tamaño, en este artículo de revisión nos concentraremos en aquellas lesiones de más de 1 cm.

La prevalencia media de los incidentalomas suprarrenales en autopsias es cercana al 2.3%, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, pero con valores más elevados en la población mayor. En el contexto actual de una realización creciente de pruebas diagnósticas de alta resolución, se observa un aumento significativo en la detección de estas lesiones. En la actualidad, se identifican lesiones suprarrenales en un 4% a un 5% de las tomografías computarizadas (CT) realizadas por otros motivos. De todas las lesiones incidentales, la

mayoría (70%) corresponden a adenomas no funcionales, del 5% al 16% a adenomas funcionales, el 6% a feocromocitomas, el 5% a carcinomas adrenocorticales, el 2% a metástasis, y el resto a otras lesiones (mielolipomas, hematomas, quistes o linfoma).

Significado clínico

Ante un incidentaloma adrenal detectado por estudios de imágenes, resulta clave hacerse las siguientes preguntas en el momento de la evaluación:

1. ¿Representa esta masa una malignidad?; y
2. ¿Hay evidencia clínicamente relevante de exceso hormonal adrenal?

De acuerdo a la situación clínica de cada caso se debe considerar si hay indicación para:

3. Una biopsia de la masa adrenal y si esta ayudase al diagnóstico, manejo o pronóstico;
4. Tratamiento quirúrgico o médico; y
5. Seguimiento con pruebas bioquímicas o de imágenes (con qué frecuencia y por cuánto tiempo).

	Nonfunctional	Functional
BENIGN	Adrenocortical adenoma Cyst Ganglioneuroma Hemangioma Hemorrhage Infections and granulomatous disease (tuberculosis, fungi, sarcoidosis) Lymphangioma Myelolipoma Pheochromocytoma Schwannoma	Adrenocortical adenoma Aldosterone producing Cortisol producing Androgen producing ^a Micro- or Macronodular disease Aldosterone producing Cortisol producing Pheochromocytoma Myelolipoma ^a Ganglioneuroma ^a
MALIGNANT	Adrenocortical carcinoma Metastatic cancer from a nonadrenal primary neuroblastoma	Adrenocortical carcinoma Pheochromocytoma

^aRare instances of functional myelolipomas and ganglioneuromas and benign androgen-secreting adenomas have been described.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de masas adrenales incidentales.

Importancia de descartar una malignidad

Las masas adrenales pueden ser benignas o malignas y hormonalmente funcionales o no funcionales. La mayoría –en específico los adenomas– son benignas. Aunque las masas adrenales malignas son muy raras, la prevalencia de lesiones metastásicas es mayor y pueden estar en ascenso por el aumento de sobrevida de las personas con malignidades. La determinación del potencial maligno es usualmente el tamaño y la apariencia radiográfica de la masa (Tabla 2).

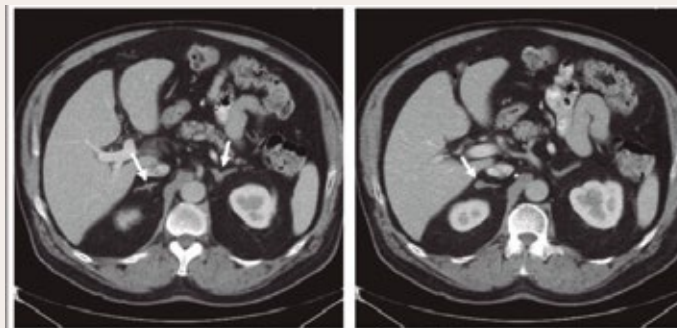


Figura 1: Adrenales normales (imagen izquierda) y adenoma adrenal derecho (flecha en imagen derecha).

Exceso hormonal clínicamente relevante

La mayoría de las masas adrenales no exhiben síntomas o signos de un síndrome de exceso de hormonas adrenales como en el síndrome de Cushing (hipercortisolismo autónomo), en el hiperaldosteronismo primario o en el feocromocitoma (Tabla 3).

Characteristics	Likely benign	Potentially malignant
Irregular shape	No	Yes
Heterogeneous content	No	Yes
Necrosis or calcifications	No	Yes
Rate of growth	<1 cm/year	≥1 cm/year
Attenuation on unenhanced CT	<10 HU	≥10 HU
Contrast washout on CT protocol at 15 minutes	Absolute >60% Relative >40%	Absolute ≤60% Relative ≤40%
MRI chemical shift suggestive of lipid-rich content	Yes	No
FDG avidity on PET	No	Yes
Size	<4 cm	≥4-6 cm

Abbreviations: CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HU = Hounsfield units; PET = positron emission tomography.

Tabla 2: Características radiográficas de benignidad y malignidad de masas adrenales.

Los adenomas son ricos en grasa, la cual se mide en un CT en un valor en unidades Hounsfield (HU) menor a 10 (Figura 1). Cuando la densidad es mayor a 10 HU el diagnóstico más común es todavía un adenoma rico en tejido graso. En estos casos, una resonancia magnética (MRI) o una CT con contraste a los 15 minutos provee más información. Si el lavado de contraste en 15 minutos es alto (sobre 60% absoluto o 40% relativo) se considera adenoma, mientras que si está por debajo de estos valores puede sugerir malignidad. Otras características de una imagen sospechosa de malignidad son la captación de fluorodeoxiglucosa (FDG) en tomografía de emisión positrones (PET o PET/TC), morfología irregular, calcificaciones o un crecimiento rápido en las pruebas de seguimiento. Finalmente, un tamaño de la masa adrenal sobre 4 cm puede servir como marcador de malignidad, pero se deben utilizar otras características más específicas como las mencionadas, además del tamaño.

Condition	Patients to Test	Test	Abnormal Value
Autonomous cortisol secretion	All	1 mg Dexamethasone suppression test	Nonfunctional: ≤1.8 µg/dL Possibly functional: 1.9-5 µg/dL Autonomous hypercortisolism: >5.0 µg/dL
Primary aldosteronism	Hypertension and/or hypokalemia	Serum aldosterone to plasma renin activity ratio (ARR)	Suppressed renin ARR >20-30
Phaeochromocytoma	Lipid-poor, contrast-avid, heterogeneous adrenal masses	Plasma (or urinary) fractionated metanephrines	Greater than 2- to 4-fold higher than the upper limit of the reference range
Adrenal androgen excess	Hirsutism or virilization	DHEAS Total testosterone	Higher than the upper limit of the reference range

Abbreviation: DHEAS = dehydroepiandrosterone sulfate.

Tabla 3: Pruebas bioquímicas para evaluar masas adrenales.

De estos, solo un **hipercortisolismo autónomo leve** podría afectar el riesgo de la salud cardiometabólica y esquelética en el futuro. Sobre esta base, es importante que se les realice a todos los pacientes con incidentomas adrenales una prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, donde un valor de cortisol en la mañana menor a 1.8 µg/dL se considera normal. Si el valor excede 5 µg/dL, es diagnóstico de secreción autónoma de cortisol, pero de 1 a 5 µg/dL es posible hipercortisolismo y se deben tomar otros hallazgos clínicos y bioquí-

micos para el diagnóstico del mencionado síndrome. Si se sospecha de exceso de cortisol, se deben utilizar otras pruebas para comprobar un hipercortisolismo de origen adrenal primario independiente de hormona adrenocorticotrópica (no dependiente de ACTH), tales como: valores suprimidos de ACTH (<10 pg/mL) o DHEAS y valores elevados de cortisol nocturno en saliva o colección de orina en 24 horas para cortisol libre (24 hrs UFC). Los más sensitivos son la supresión con 1 mg de dexametasona y el cortisol salival nocturno. La colección de orina para cortisol libre suele ser normal si el exceso de cortisol autónomo es leve. Hallazgos clínicos como fracturas por fragilidad, dislipidemia, hipertensión, obesidad central y prediabetes deben ser considerados en el proceso de diagnóstico ya que se asocian a exceso de cortisol.

Los pacientes con hipertensión y/o hipokalemia deben ser evaluados para **hiperaldosteronismo primario** (con la relación de aldosterona y renina). De acuerdo a cada caso, se considerarán las pruebas confirmatorias para su diagnóstico, como la prueba de supresión de aldosterona con carga de sodio oral (que tiene el riesgo de inducir hipertensión severa). Si el diagnóstico es de adenoma productor de aldosterona o una hiperplasia bilateral, se considera el tratamiento quirúrgico o farmacológico, respectivamente.

La evaluación para **feocromocitoma** con metanefrinas en plasma u orina se recomienda para todas las masas adrenales de pobre contenido lipídico (sobre 10 HU) para prevenir sintomatología. Las lesiones ricas en lípidos no ávidas de contraste no deben ser evaluadas para feocromocitoma, ya que la detección es casi nula pudiendo haber un alto número de falsos positivos.

Utilidad de la biopsia de la masa adrenal

El rol de una biopsia para la evaluación de las masas adrenales es limitado. Se considera cuando se sospechan lesiones a las glándulas adrenales por metástasis de malignidades extra adrenales o infecciones, o cuando la información de la citología afectaría el manejo. En la mayoría de estos casos, las lesiones adrenales son bilaterales y se deben evaluar otros aspectos clínicos como el historial de otras malignidades, síntomas sistémicos (pérdida de peso, dolor, fiebre), historial de viaje o inmunodeficiencia.

La biopsia no se debe usar para distinguir entre una masa adrenal primaria benigna de una maligna. La presentación clínica y las características de imagen son suficientes para descartar una malignidad adrenal primaria (Figura 2). En estos casos sospechosos de malignidad, se debe considerar la resección de la masa con evaluación patológica.

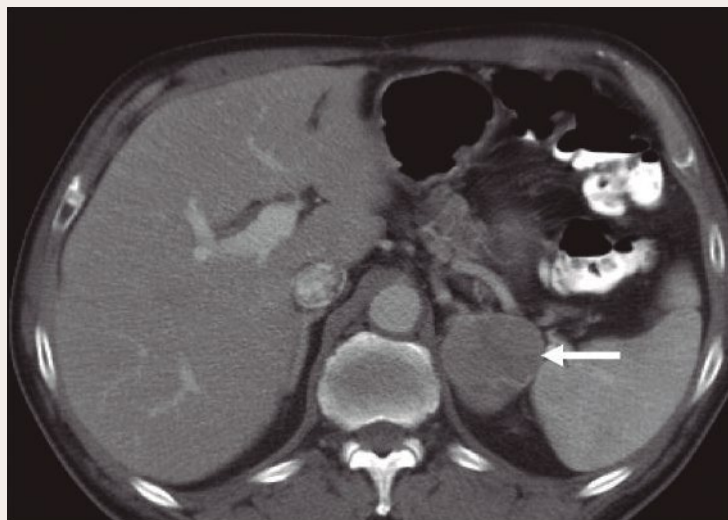


Figura 2: Masa adrenal izquierda lobulada heterogénea de 5 cm, de pobre contenido graso (>10 HU), que sugiere malignidad.

En casos esporádicos donde el compromiso de la masa adrenal sugiere una malignidad no resecable, se podría considerar una biopsia para decidir el manejo farmacológico (quimioterapia), en base al resultado histopatológico.

Es importante descartar la posibilidad de un feocromocitoma antes de proceder con cualquier tipo de biopsia adrenal, ya que en su presencia se podría precipitar una crisis por catecolaminas.

Tratamiento quirúrgico o médico

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento para una masa adrenal incidental está resumido en la Figura 3. El historial y el examen físico son primordiales para la sospecha clínica de algún síndrome de exceso hormonal, seguido de la evaluación bioquímica. Si esto es confirmado, se planea el tratamiento, el cual puede ser quirúrgico, médico u observación.

El tratamiento quirúrgico se debe considerar de primera línea si se diagnostica una malignidad o un feocromocitoma. En el caso de exceso hormonal y de acuerdo a la situación clínica (hipercortisolismo e hiperaldosteronismo), se decide entre tratamiento quirúrgico, médico y, en algunos casos, observación. Si se considera un tratamiento quirúrgico, este debe ser hecho por un cirujano experto en el procedimiento, preferiblemente en resección laparoscópica. Todo tratamiento debe ser individualizado según las necesidades del paciente.

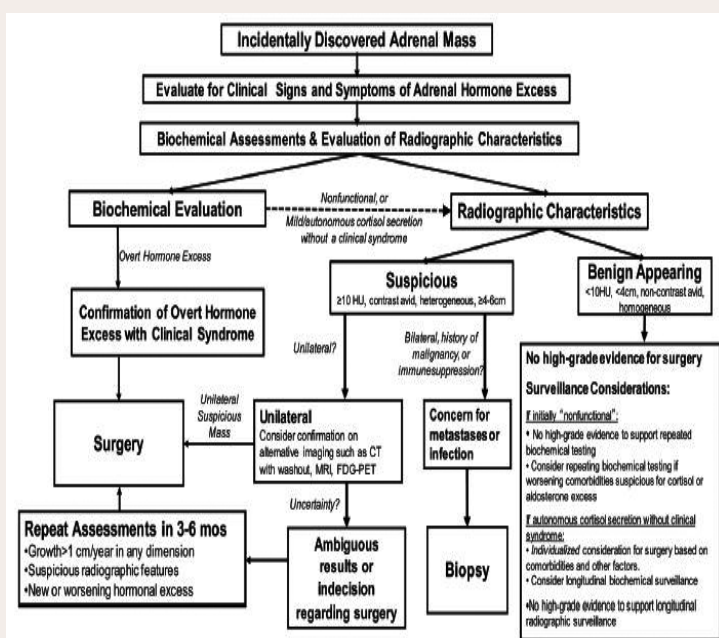


Figura 3: Algoritmo para el manejo de masas adrenales incidentales.

Pruebas para el seguimiento

Hay aún poca data de la evolución radiográfica y bioquímica de los adenomas adrenales no funcionales. Si la masa es menor de 4 cm, sería poco común su progresión a una malignidad y no es necesario repetir un estudio de imágenes en la mayoría de los casos.

El desarrollo de hipercortisolismo autónomo leve es el exceso hormonal reportado más común en el seguimiento a largo plazo de un incidentaloma adrenal. Cualquier sospecha clínica de hipercortisolismo (disminución en masa ósea o fracturas de fragilidad, prediabetes, hipertensión, dislipidemia u obesidad central)


debe considerarse para reevaluar bioquímicamente este síndrome en el paciente con masa adrenal.

El desarrollo súbito de hipertensión o hipokalemia conlleva en estos pacientes una reevaluación para hiperaldosteronismo primario con repetición de la relación de aldosterona y renina.

Conclusión

La evaluación y el manejo de las masas incidentales adrenales ha cambiado en los últimos tiempos. Esto debe ser individualizado utilizando el juicio clínico para escoger las pruebas bioquímicas más acertadas para llegar a un manejo correcto.

En la mayoría de los casos el seguimiento no es a largo plazo y las imágenes son raramente repetidas para la evaluación. La evaluación bioquímica debe ser también individualizada, tomando en cuenta que el exceso hormonal más común y clínicamente silente es el hipercortisolismo autónomo leve. Repetir otras pruebas asociadas a exceso hormonal, como hiperaldosteronismo o feocromocitoma, dependerá de la sospecha clínica en el paciente a seguir.

Por otro lado, los casos de malignidad afortunadamente son raros y deben manejarse, de ser necesario, en forma agresiva con cirugía dirigida y terapia adyuvante. 

Referencias

- Vaidya A, Hamrahian A, Bancos I, et al. Evaluation of Incidentally Discovered Adrenal Masses. *Endoc Pract*.2019;25(2):178-192.
- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002; 19:1-25.
- Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:159-185, x.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356:601-610.
- Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4106-4113.

Relación entre el hipotiroidismo y el síndrome metabólico

Luis Raúl Ruiz Rivera, MD, FACE

Endocrinólogo

Ex Presidente, Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED)



Síndrome metabólico y riesgos asociados

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgos metabólicos interrelacionados que promueven la enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Varios estudios poblacionales amplios han demostrado que el síndrome metabólico es la causa de un aumento al doble del riesgo relativo de tener enfermedad aterosclerótica cardiovascular en pacientes no diabéticos. Asimismo, aumenta en 5 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en comparación con pacientes sin el síndrome. Si reconocemos que la diabetes tipo 2 es, de por sí, un factor de riesgo coronario, entenderemos fácilmente la correlación entre estos factores.

Al presente, el síndrome metabólico tiene muchos factores de riesgo subyacentes, siendo los principales la obesidad central y la resistencia a la insulina. Otros factores asociados son la inactividad física, el envejecimiento, los desbalances hormonales y la predisposición genética y étnica.

Función tiroidea y aspectos metabólicos

La función tiroidea regula una gama de parámetros metabólicos. De hecho, afecta significativamente el metabolismo de las lipoproteínas como también otros factores de riesgo cardiovasculares. El hipotiroidismo se caracteriza por una inadecuada absorción de glucosa del tracto intestinal y un retraso de la asimilación periférica de la gluconeogénesis y de una disminución de la disposición en los tejidos periféricos.

Estudios recientes han demostrado que aun estando en estado eutiroideo, una función hormonal baja predispone a un aumento del colesterol, de la glucosa, de la insulina y de la resistencia a insulina [*low T4 syndrome*]. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo se pueden asociar a una resistencia a la insulina debido a varios mecanismos como una secreción alterada de insulina y una hiperlipidemia. Además, tanto el hipotiroidismo franco como el subclínico pueden tener una secreción atenuada de insulina y una disminución de la sensibilidad a la insulina lo que, a su vez, causa obviamente resistencia a la insulina y aumenta el riesgo cardiovascular, en especial cuando se asocia con dislipidemia y con hipertensión arterial. El hipotiroidismo y el síndrome metabólico per se aumentan la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Estudio sobre hipotiroidismo y síndrome metabólico

A continuación, describiremos las conclusiones de un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Departamento de Medicina del Einstein Medical College. En este estudio se definió el hipotiroidismo como un valor de TSH sobre 4.9; habiendo estado la mayoría de los pacientes en tratamiento con hormonas tiroideas. El síndrome metabólico se definió según la Tabla 1 (debemos notar que se usó el índice de masa corporal *-BMI-* y no la circunferencia abdominal *-waist circumference-*, y el valor de glucosa en ayunas (FBS, sobre 110). El 28.2% de los eutiroideos y el 51.8% de

los hipotiroideos cumplieron el criterio establecido del síndrome metabólico. Sin embargo, los pacientes con síndrome metabólico tenían un TSH más elevado.

Factor	Valor referencial
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
Presión arterial	≥ 130/ ≥ 85 mm Hg
BMI	≥ 30
Glucosa (ayuno)	≥ 110 mg/dL

Tabla 1: Definición de síndrome metabólico (cuando se cumplen por lo menos 3 de los 5 criterios indicados)

Discusión

Las hormonas de la glándula tiroides juegan un papel importante regulando el balance energético y el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, que son componentes del síndrome metabólico. Múltiples estudios poblacionales han confirmado la correlación positiva entre el TSH y el índice de masa corporal (*BMI*), la hipertensión arterial –en especial la presión diastólica–, el colesterol y los triglicéridos. Los pacientes con disfunción tiroidea como tal, están en alto riesgo de tener mayor morbimortalidad cardiovascular.


Así, se postula que siendo el síndrome metabólico per se ya un factor de riesgo coronario al sumársele el hipotiroidismo, el riesgo cardiovascular aumentaría y sería aún mayor. De hecho, en un estudio realizado en Taiwán se demostró que aun pequeños incrementos del TSH (sobre 10), como en el hipotiroidismo subclínico, pueden ser un factor de riesgo para el síndrome metabólico, lo cual puede resultar importante al evaluar a estos pacientes.

El síndrome metabólico puede contribuir a la asociación entre el hipotiroidismo y la enfermedad aterosclerótica, como la isquemia cardiaca, la enfermedad

cerebrovascular y la enfermedad periférica vascular. Se advierte que en ese estudio se utilizó solamente un criterio de síndrome metabólico y que sería también interesante estudiar la asociación del hipotiroidismo con el modelo homeostático para evaluar la resistencia a insulina (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR*), el índice de triglicéridos y lipoproteína de alta densidad (*TRGL/HDL*) y la proteína C-reactiva (*CRP*).

Conclusión

Estos y otros estudios sugieren que los pacientes con hipotiroidismo están en mayor riesgo (de 2 a 5 veces) de desarrollar el síndrome metabólico, lo que a su vez puede contribuir a que haya un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad aterosclerótica cardiovascular.

Teniendo esto en consideración, podemos decir que no se le debe negar una evaluación de TSH a todo paciente que presente características de síndrome metabólico, sobre todo en nuestra población que tiene una muy elevada prevalencia de obesidad, hipertensión y dislipidemia. 

Referencias

1. Ferri FF. Metabolic syndrome. In: Ferri's Clinical Advisor 2019. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2019. <https://www.clinicalkey.com>. Accessed Feb. 12, 2019.
2. Samson SL, et al. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014; 43:1.
3. Llabre MM, et al. Do all components of the metabolic syndrome cluster together in U.S. Hispanics/Latinos? Results from the Hispanic Community Health study/Study of Latinos. *Annals of Epidemiology*. 2015; 25:480.
4. Chang CH, Yeh YC, Caffrey J: et al. Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism. A Cohort Study. *Sci Rep*. 2017; 7:6754.
5. Zhou YC, Fang WH, Kao TW, et al. Exploring the association between thyroid-stimulating hormone and metabolic syndrome. A large population-based study. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0199209. doi: 10.1371/journal.pone.0199209.
6. Huang CY, Hwang, LC. The Association of Thyroid Hormones and TSH with the Metabolic Syndrome in Euthyroid Taiwanese Individuals. *Endocrine Practice*: November 2016, Vol. 22, No. 11, pp. 1303-1309.