

Curso Preparatorio en Diagnóstico de laboratorio en la Clínica Médica de hoy



Módulo I: Endocrinología

21 de abril, 2015

Dr. Diego Schwarzstein

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus

Definición:

La Diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un la presencia de hiperglucemia, producto de un defecto en la secreción de insulina, en la acción insulínica, o en ambas, resultando en un déficit absoluto o relativo de esta hormona.

- Describe un fenómeno metabólico de múltiples etiologías.
- Caracterizado por hiperglicemia crónica con alteración del metabolismo de HC, grasas y proteínas.
- Defectos de secreción insulínica (disfunción de células β) , acción de insulina (r. insulínica), o ambas.
- Asociada a complicaciones macrovasculares y microvasculares severas

Diabetes Mellitus

Clasificación:

- Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , que conduce a una deficiencia absoluta de insulina)
- Diabetes tipo 2 (predomina la resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina)
- Diabetes gestacional
- Otros tipos específicos: MODY, LADA, secundaria (infecciones, endocrinopatías, drogas, etc.)

Prevalencia:

Aproximadamente el 10% de la población presenta Diabetes Mellitus (10% tipo 1, 90% Tipo 2)

Diabetes Mellitus

Etiopatogenia multifactorial:

Diabetes tipo 1:

Factores genéticos: antígenos HLA DR3, DR4, DQA Arg 50 y DBQ No Asp 57, implican mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Para que ello ocurra se requiere de otros factores ambientales como virus, tóxicos u otros inmunogénicos. Esto explica el porqué sólo el 50% de los gemelos idénticos son concordantes en la aparición de este tipo de diabetes.

En la actualidad, es posible detectar el proceso en su fase pre-clínica a través de la detección de anticuerpos anti-islotos (ICA) y antiGAD.

Diabetes tipo 2:

Su naturaleza genética ha sido sugerida por la altísima concordancia de esta forma clínica en gemelos idénticos y por su transmisión familiar. Si bien se ha reconocido errores genéticos puntuales que explican la etiopatogenia de algunos casos, en la gran mayoría se desconoce el defecto, siendo lo más probable que existan alteraciones genéticas múltiples (poligénicas).

Para que se inicie la enfermedad debe asociarse a la insulina-resistencia un defecto en las células β .

Diabetes Mellitus

Etiopatogenia multifactorial:

	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2
Asociación HLA	DR3, DR4, DQ β , DR Arg 52	No
Concordancia gemelar	<50%	>90%
Anticuerpos antivirales	Algunos	No
Anticuerpos anti-insulares	90%	No
Asociación a obesidad	No	Si
Defecto endocrino	Insulinopenia	R. Insulínica + ↓ secreción
Histología de islotes	Insulitis/atrofia	Hialinosis/amiloidosis

Diabetes Mellitus

Diagnóstico:

Glucosa plasmática en ayunas: a primera hora en la mañana, en ayunas. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.

Prueba aleatoria (o casual) de glucosa plasmática: en cualquier momento del día cuando tiene síntomas de diabetes severa. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre ≥ 200 mg/dl.

Test de tolerancia oral a la glucosa: 75 gr de glucosa disueltos en 375 ml de agua:

Muestra	Valores de referencia	Valores obtenidos	Interpretación
Glicemia basal	70-110 mg/dl	111-125 mg/dl	Glicemia alterada en ayunas
Glicemia 120 min.	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	Tolerancia a la glucosa alterada
		≥ 200 mg/dl	Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus

Complicaciones:

Las complicaciones de origen diabético son causa principal de discapacidad, de disminución de la calidad de vida y de muerte. Las complicaciones diabéticas pueden afectar a distintas partes del organismo y se manifiestan de modo diferente en cada persona.

No existen unos estándares acordados internacionalmente para el diagnóstico y la valoración de las complicaciones diabéticas. Debido a los distintos métodos para valorar la presencia de dichas complicaciones, resulta difícil hacer comparaciones entre las distintas poblaciones. Sin embargo, está claro que son muy frecuentes, con al menos una complicación presente en un gran porcentaje de personas (el 50% o más en algunos estudios) en el momento del diagnóstico.

Diabetes Mellitus

Complicaciones:

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (ACV). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y ACV).

La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación.

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los capilares y arteriolas de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo.

La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal.

En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes.

Diabetes Mellitus

Tratamiento:

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida.

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es el mejor índice de control de la diabetes, ya que informa sobre el grado de control glucémico de los últimos dos a tres meses y debería permanecer por debajo del 7%.

La dieta y el ejercicio serán parte fundamental del tratamiento de la diabetes. Las recomendaciones dietéticas deberán adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento.

Diabetes Mellitus

Tratamiento:

Diabetes tipo 1:

Insulina: Corriente, NPH, análogos lentos (Glargina, Detemir), análogos rápidos (Lyspro, aspártica, glulisina).

Diabetes tipo 2:

Biguanidas: Metformina

Sulfonilureas: Gliclazida, Glimepirida.

Metiglinidas: Repaglinida, Nateglinida

Tiazolidindionas: Rosiglitazona

Inhibidores DPP-4: Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Saxagliptina

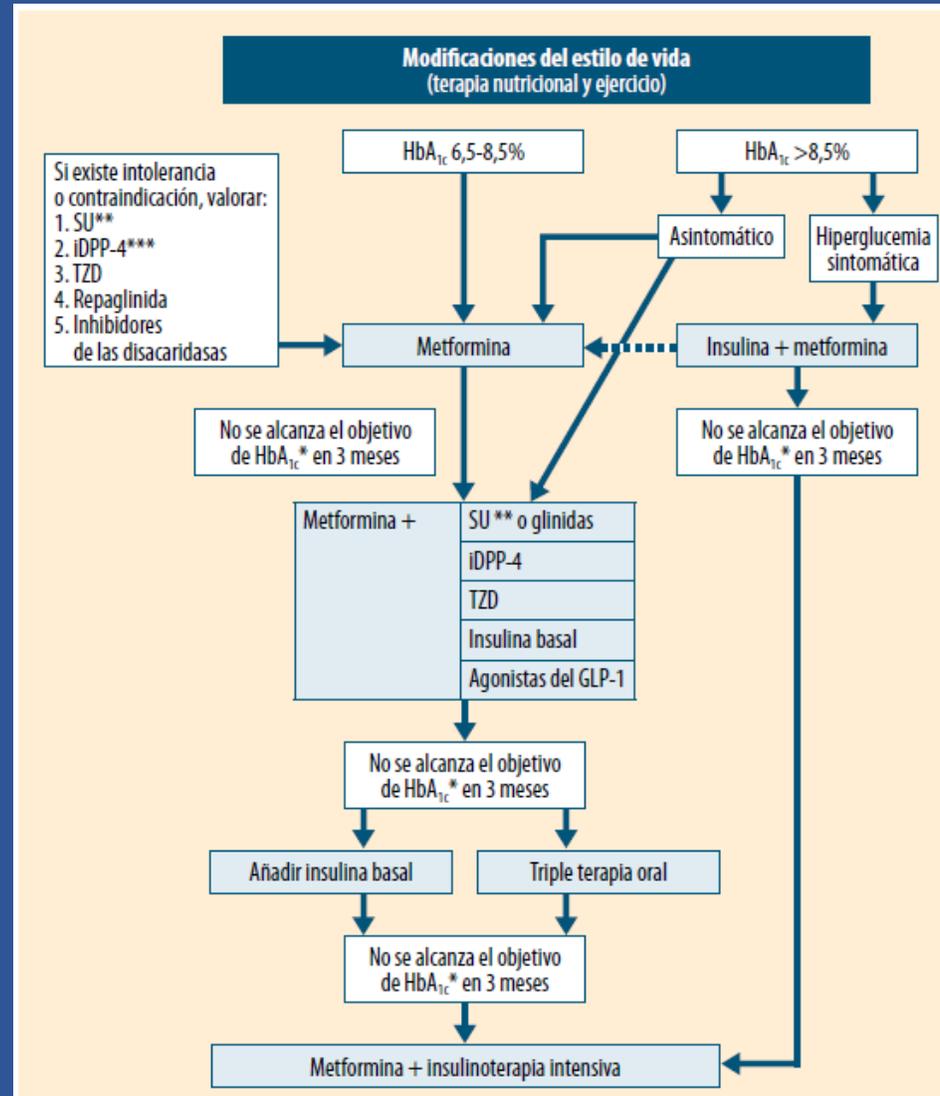
Inhibidores de la α -glucosidasa: Acarbosa

inhibidores de SGLT2: Dapaglifozina

Análogos GLP-1: Exenatide, Liraglutide

Diabetes Mellitus

Tratamiento:



Síndrome Metabólico

Síndrome Metabólico

- Definición:

Es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Comprende un estado de resistencia a la insulina con anomalías metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.

- Componentes

- Obesidad central
- Intolerancia a la glucosa
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia

Síndrome Metabólico

- 1923 Kylin: Asociación hipertensión, hiperglucemia, hiperuricemia
- 1955 Vague: Obesidad central más elementos RCV.
- 1980 Reaven: Síndrome X: resistencia a la insulina, alteración tolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hipertensión
- 1980 Distintos elementos añadidos al concepto. Cambios cualitativos lípidos, disfunción
1999 endotelial, estado procoagulante, inflamación ...
- 1999 Definiciones de SM OMS, ATPIII, EGIR, ACE, IDF

Síndrome Metabólico

Criterios OMS

Diabetes o resistencia a la insulina y al menos 2 de los siguientes criterios:

Relación cintura-cadera
>90cm en hombres o
>85cm en mujeres.

Triglicéridos séricos $\geq 1,7$
mmol/l o colesterol HDL
<0,9 mmol/l en hombres
y <1,0 mmol/l en
mujeres.

Presión arterial $\geq 140/90$
mmHg

Excreción de albúmina
urinaria >20 ug/min o
relación albúmina -
creatinina ≥ 30 mg/g

Síndrome Metabólico

Criterios NCEP

Mínimo 3 de los siguientes:

Obesidad abdominal (perímetro cintura)

- Hombres: >102 cm.
- Mujeres: >88 cm.

Triglicéridos

- Hombres: ≥ 150 mg/dl
- Mujeres: ≥ 150 mg/dl o *tratamiento farmacológico*

cHDL

- Hombres: <40 mg/dl
- Mujeres: <50 mg/dl o *tratamiento farmacológico*

Presión arterial

- Hombres: $\geq 130 / \geq 85$ mmHg
- Mujeres: $\geq 130 / \geq 85$ mmHg o *tratamiento con fármacos para HAS*

Nivel de glucosa en ayunas

- Hombres: ≥ 100 mg/dl
- Mujeres: ≥ 100 mg/dl o *tratamiento farmacológico para la hiperglucemia*

Síndrome Metabólico

Criterios IDF

Obesidad central (definido como circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres caucásicos y ≥ 80 cm para mujeres caucásicas)

Más dos de los siguientes:

Nivel de triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
o tratamiento específico

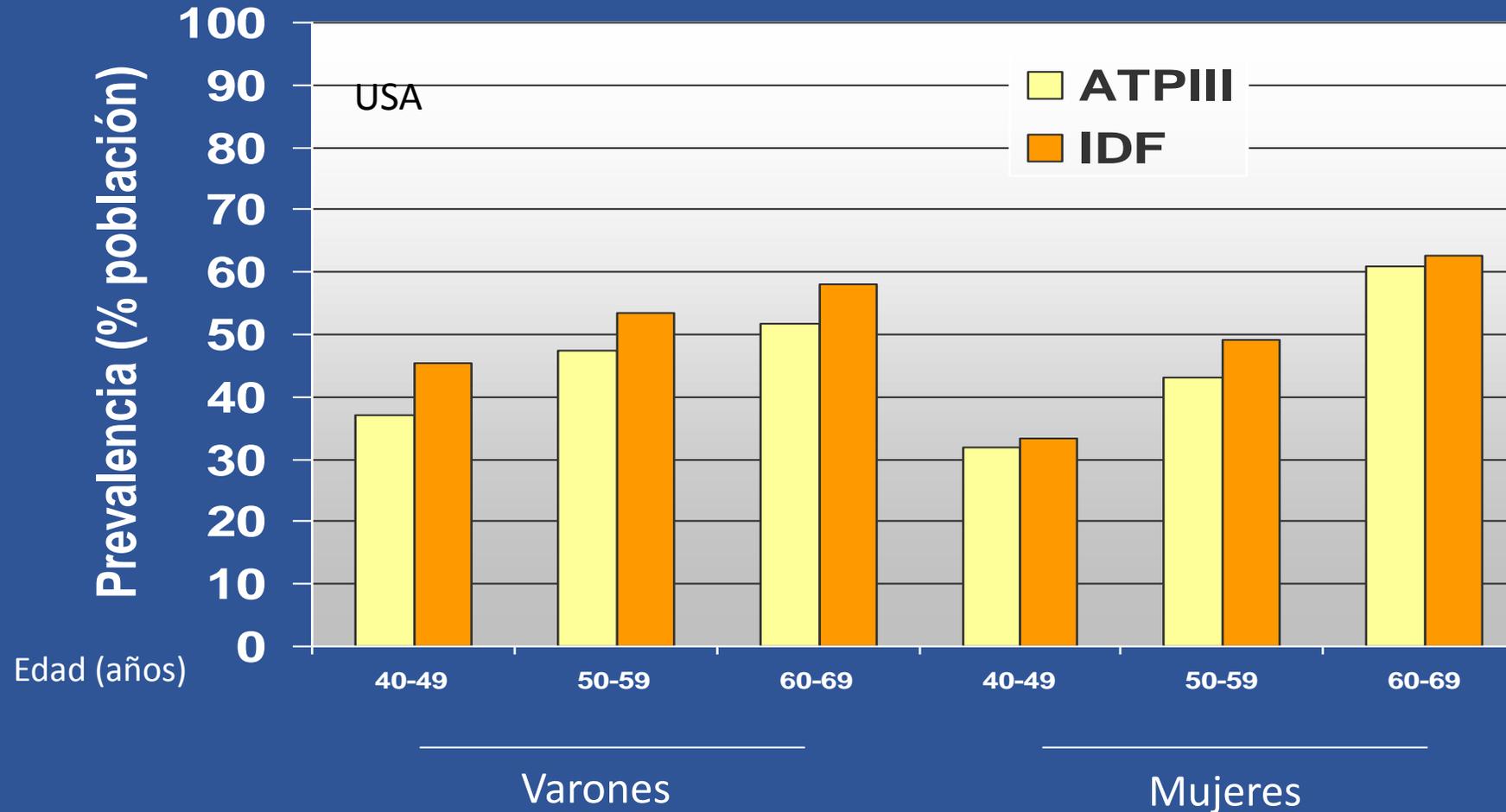
Colesterol HDL reducido: <40
mg/dL en hombres y <50 mg/dL
en mujeres, o tratamiento
específico.

Hipertensión Arterial: TA sistólica
 ≥ 130 o TA diastólica ≥ 85 mm Hg, o
tratamiento de hipertensión
previamente diagnosticada.

Glucosa en ayuno elevada ≥ 100
mg/dL o diabetes tipo 2.

Síndrome Metabólico

Prevalencia de SM según criterios utilizados



Síndrome Metabólico

Riesgos



Síndrome Metabólico

Condiciones asociadas

Hígado graso

Acumulación de grasa hepática que excede 5 a 10% del peso del órgano.

Prevalencia de 3 a 36% en la población general.

95% de personas obesas y 70% de personas con DM2 lo presentan.

En pacientes con síndrome metabólico el contenido de grasa del hígado aumenta 4 veces en hombres y 11 veces en mujeres.

Síndrome Metabólico

Condiciones asociadas

Ovario Poliquístico

Anovulación, exceso de andrógenos y resistencia a la insulina.

Riesgo para DM2 y enfermedad cardiovascular.

Aumenta 4 veces el riesgo de presentar síndrome metabólico.

Síndrome Metabólico

Condiciones asociadas

Apnea del sueño

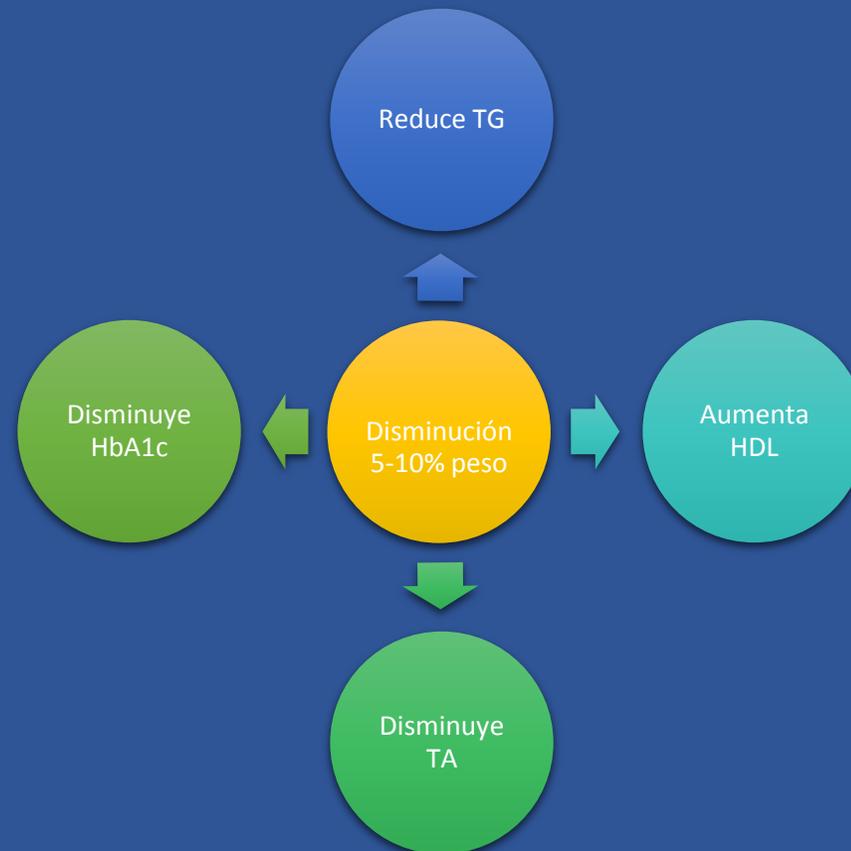
Es consecuencia de la obesidad y se asocia a resistencia a la insulina.

Existe aumento en la inflamación y hay reducción en la concentración de adiponectinas.

Algunos autores piensan que éste síndrome se puede considerar como una manifestación del síndrome metabólico.

Síndrome Metabólico

Tratamiento: Cambio de estilo de vida



Síndrome Metabólico

Tratamiento: Cambio de estilo de vida

Pérdida de peso:

Se reduce la incidencia síndrome metabólico en 41%.

Por cada Kg de peso que se elimina, disminuye el riesgo de diabetes mellitus.

Ejercicio físico:

Disminuye la resistencia a la insulina.

Disminuye la grasa visceral.

Mejora la hipertensión.

Mejora la dislipidemia.

Síndrome Metabólico

Tratamiento: farmacoterapia

Metformina:

Reduce la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

Estatinas:

Inhibidoras de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa que cataliza la conversión a mevalonato. Disminuyen LDLc 15 a 60mg/dl. Incrementan HDLc 5 a 10%. Disminuyen los TG de 7 a 30%.

Fibratos:

Estimulan receptores nucleares. Disminuyen los TG en 25-50%.

Incrementan el colesterol HDL en 5 a 15% y reducen el LDL en 0 a 30%.

Ácidos grasos Omega 3

4g/día de omega 3 disminuyen 20 a 40% los TG. Puede reducir 5 a 10% el LDL.

Mejoran el estado proinflamatorio, disminuyen la agregación plaquetaria y la presión arterial.

Síndrome Metabólico

Resumen

El concepto de Sd. Metabólico es útil para la identificación de pacientes con riesgo CV y para subrayar la importancia del estilo de vida (especialmente en relación con la obesidad central) en la prevención y tratamiento de la ECV.

Es necesaria una mejor definición del SM, equilibrando facilidad en el diagnóstico con utilidad clínica.

No debe considerarse un equivalente de ECV ni sustituir a otras escalas de estimación de RCV.

No debe hacernos olvidar de que el tratamiento farmacológico de los FRCV establecidos es una prioridad.

Hipotiroidismo

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un estado de hipofunción tiroidea que puede ser debido a distintas causas y produce como estado final una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas.

Particularmente común en áreas con deficiencia de yodo.

La tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto es la causa más frecuente en áreas yodosuficientes.

En la mayoría de los pacientes es una situación permanente y requiere tratamiento de por vida. El tratamiento de elección es la Levotiroxina.

La dosis de Tiroxina correcta es la que logre mantener la TSH en límites normales. Siempre *evitar* la sobredosificación.

Hipotiroidismo

Prevalencia:

Es la enfermedad más frecuente de la tiroides, afectando a 3-5 % de la población

Incrementa con la edad y varía con el sexo:

2% mujeres adultas.

0,2% hombres adultos.

15% ancianas.

El hipotiroidismo congénito afecta a 1:4000 R.N.

Se puede producir por una alteración a cualquier nivel del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides

Hipotiroidismo

Clasificación

NIVEL DE DISFUNCIÓN

Primario:

Es la causa más frecuente de hipotiroidismo (95%)
Afecta 1 a 3% población general
Debido a afectación primaria de glándula tiroidea

Secundario: *Hipotiroidismo central*

5% de los hipotiroidismos
Debido a alteración secundaria (Hipófisis) o terciaria (Hipotálamo)

TIEMPO DE APARICIÓN

Congénito

Adquirido

SEVERIDAD

Clínico

Subclínico

Hipotiroidismo

Clasificación:

Hipotiroidismo Central

Enfermedad axial
Hipotálamo-Hipofisiaria



↓ secreción o actividad
biológica de TSH



↓ síntesis y secreción
de HT

Hipotiroidismo Primario

Defecto primario en la
Glándula Tiroidea



↓ síntesis y secreción de
HT

Hipotiroidismo

CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

Hipotiroidismo central

Tumores hipofisarios,, hemorragia, necrosis, aneurismas, cirugía, traumatismos.
Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, y otras enfermedades granulomatosas, TBC)
Enfermedades infecciosas.
Hipofisitis linfocítica crónica.
Otros tumores cerebrales
Anormalidades congénitas, defectos en la hormona liberadora de tirotropina, TSH, o ambas.

Hipotiroidismo primario

Tiroiditis autoinmune crónica.
Tiroiditis postparto, subaguda o silente.
Deficiencia y exceso de iodo.
Cirugía de tiroides, tratamiento con I^{131} , radiación externa.
Enfermedades infiltrativas (tiroiditis de Riedel, sarcoidosis, hemocromatosis, linfoma, amiloide)
Infecciones (*Mycobacterium tuberculosis* y *Pneumocystis carinii*)
Fármacos (litio, amiodarona, propiltiouracilo, metimazol
Agenesia o disgenesia del tiroides.

Hipotiroidismo

Cuadro clínico:

Astenia

Anorexia

Sequedad de piel

Voz ronca

Edemas en cara, manos y pies (mixedema)

Sobrepeso

Sensación de frío

Caída del pelo

Bradycardia

Dificultad para la concentración

Oligomenorrea

Depresión

Hipotiroidismo

Screening de disfunción tiroidea:

Medición de TSH.

A partir de los 35 años de edad y posteriormente cada 5 años;
Particularmente en *mujeres*.

Mujeres embarazadas y aquellas que contemplan hacerlo.

Hipotiroidismo

Diagnóstico:

Hipotiroidismo Primario

TSH	T4L	T3 total
↑	↓	↓



Medición de ATPO

Hipotiroidismo *Subclínico*

TSH	T4L	T3 total
↑ 4 – 15 mUI/mL repetida	N	N



Medición de ATPO

Hipotiroidismo Central

TSH	T4L	T3 total
↓↔↑*	↓	↓

* TSH biológicamente inactiva



Pruebas de función hipotálamo-hipofisarias: Adrenal, FSH, LH, GH...

+
RMI

Hipotiroidismo

Diagnóstico: Hipotiroidismo subclínico

TSH INICIAL	TSH < 5 en 2da evaluación sin tto.
5-9.9 mUI/L	52%
10-14.9 mUI/L	13%
15-19.9 mUI/L	5%

Controversias:

Pacientes con TSH: 4.5-9.9

Pacientes con astenia y con aumento de peso progresivo.

Asintomático.

Mayores de 65 años.

Hipotiroidismo

Tratamiento:

La Levotiroxina sódica es la droga de elección. Vida media ~7 días

Generalmente de por vida.

Excepto en tiroiditis subaguda o H. fármaco inducido.

Objetivos

Restablecer estado eutorideo mediante la medición de TSH en parámetros normales.

Mejorar síntomas.

↓ Tamaño bocio.

Tomar en cuenta:

Edad.

Presencia de enfermedad coronaria.

Arritmias.

Situación clínica	Dosis
Adultos jóvenes s/comorbilidades	1.6 µg/Kg/d
Ancianos / enf. coronaria	25 a 50 µg/d
Niños	2 a 4 µg/Kg/d
Congénito	10 a 15 µg/Kg/d

Hipotiroidismo

Seguimiento:

Medición de TSH

5 a 6 semanas post-inicio del Tx

Cada 6-8 semanas hasta alcanzan niveles de TSH normales.

Objetivo: TSH 0.5 a 3 mUI/mL

Nódulo Tiroideo

Nódulo tiroideo

Definiciones:

Bocio:

Aumento de tamaño de la glándula tiroides de cualquier causa.

Nódulo tiroideo:

Aumento de tamaño focal en la glándula tiroides y que se distingue del resto del parénquima; se diagnostica mediante la palpación o ecografía. Puede ser uninodular o multinodular.

Incidentaloma tiroideo:

Nódulo(s) encontrados como hallazgo en estudios de imágenes no tiroideos (doppler carotídeo, TAC torácico, etc.)

Nódulo tiroideo

Epidemiología:

La mayoría de los nódulos son asintomáticos

Entre el 4 y 7% de la población adulta tiene NT detectables por palpación

Estudios de necropsias: prevalencia hasta del 40%

Estudios ecográficos: prevalencia 20-65%

Tasa de malignidad ~ 5-7%

La prevalencia aumenta linealmente con la edad, exposición a radiación y deficiencia de yodo

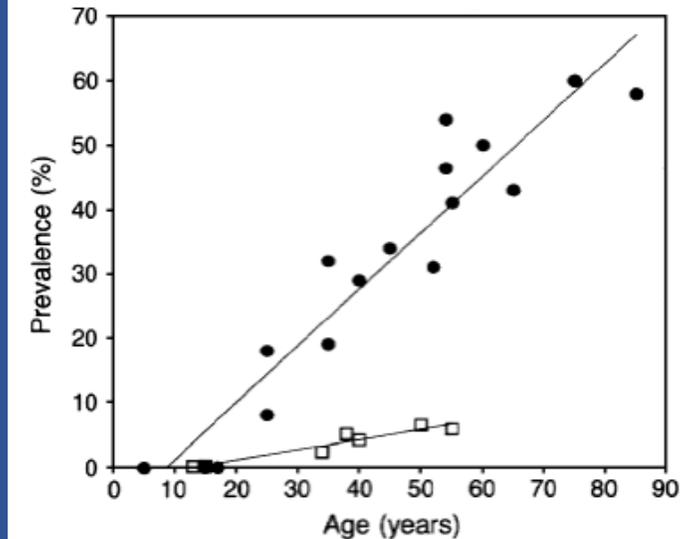


Fig 2. Prevalence of palpable thyroid nodules detected at autopsy or by ultrasonography (solid circles) or by palpation (open squares) in subjects without radiation exposure or known thyroid disease. Reprinted with permission from the *New England Journal of Medicine*.⁴ Copyright 1993, Massachusetts Medical Society.

Nódulo tiroideo

Factores de riesgo

Radiación de cuello:

10-40% de individuos tendrá nódulos 5-30 años después.

30% malignidad

Edad:

4% 40-60 años

16% en mayores de 80

En niños son menos frecuentes pero tienen mayor incidencia de malignidad (15-20%)

Sexo:

4 veces mas frecuente en mujeres que en hombres

Embarazo:

Se asocia con formación de nódulos nuevos y aumento de tamaño de preexistentes.

Nódulo tiroideo

Implicancias clínicas

Posibilidad de dar síntomas compresivos o disfunción tiroidea (infrecuente)

Posibilidad de que sea cáncer de tiroides (5%)

Debido a la alta prevalencia de la patología nodular tiroidea es necesario desarrollar y seguir una estrategia costo-efectiva para el diagnóstico y tratamiento de los nódulos tiroideos y así evitar tratamientos innecesarios.

Nódulo tiroideo

Presentación:

Nódulos P

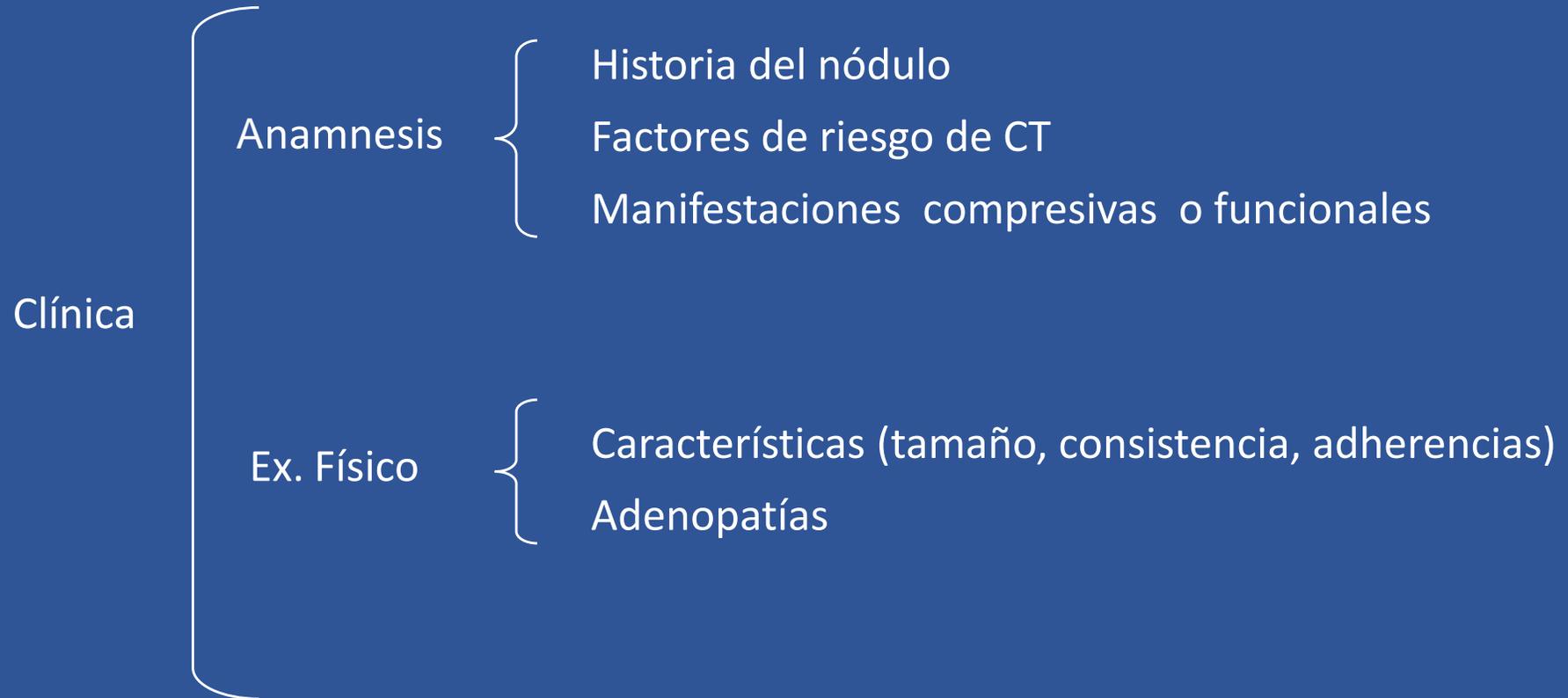
Incidental

La mayoría son asintomáticos, y la ausencia de síntomas locales no descarta el tumor maligno

des

Nódulo tiroideo

Evaluación: Debe realizarse historia clínica completa y examen físico focalizando en la glándula tiroides y ganglios linfáticos cervicales



Nódulo tiroideo

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

TSH: se recomienda su dosaje en la evaluación inicial del paciente con NT

Anticuerpos: dx de tiroiditis autoinmune

Calcitonina: CMT es aprox el 5% de los canceres tiroideos

Se recomienda en AF de NEM o CMT

Ecografía:

Es el método más sensible para detectar lesiones en la glándula tiroidea.

Es un método no invasivo, barato y accesible

Debe Informar: diámetros nodulares, características y existencia de adenopatías cervicales

Centellograma:

Casos seleccionados para descartar Enf. de Plummer

Nódulo tiroideo

Ecografía:

Criterios de sospecha de malignidad:

- Hipoecogenicidad
- Bordes irregulares y/o mal definidos
- Ausencia de halo periférico
- Microcalcificaciones
- Hipervascularidad intanodular
- Taller than wider

Criterios de benignidad

- Nódulo puramente quístico
- Nódulo esponjiforme: agregación de múltiples componentes microquísticos en >50% del volumen nodular es 99.7% específico para la identificación de nódulo tiroideo benigno

Nódulo tiroideo

PAAF: Clasificación de Bethesda (2007)

I: No diagnóstica/Insatisfactoria

II: Benigna (CR 0-3%)

III: Atipia de significado incierto/Lesión folicular indeterminada (AUS/FLUS, CR 5-15%)

IV: Neoplasia folicular/Sospechoso de neoplasia folicular (CR 15-30%)

V: Sospechoso de malignidad (CR 60-75%)

VI: Maligno (CR 97/99%)

Nódulo tiroideo

Tratamiento farmacológico:

La hormona tiroidea en dosis que supriman la TSH podría resultar en disminución del tamaño nodular y podría prevenir la aparición de nuevos nódulos en regiones del mundo con baja ingesta de yodo.

Los datos en población yododeficiente sugieren un bajo porcentaje de los nódulos tiroideos disminuirá >50% de tamaño con el tratamiento con levotiroxina por lo que en áreas yododeficientes. No se recomienda.

Tratamiento según PAF:

I: No diagnóstica/Insatisfactoria: repetir

II: Benigna: seguimiento

III: Atipia de significado incierto/Lesión folicular indeterminada: repunzar

IV: Neoplasia folicular/Sospechoso de neoplasia folicular

V: Sospechoso de malignidad

VI: Maligno

Cirugía

“Si usted ha comprendido, seguramente está equivocado”

Jacques Lacan