

HORMONAS

Archivos Dominicanos de Endocrinología



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

**Actualización en
enfermedades
tiroideas**

Hipotiroidismo y
embarazo
Pag. 6.

**Artículo
internacional
invitado**

Microcarcinoma
papilar de la tiroides
Pag. 24.

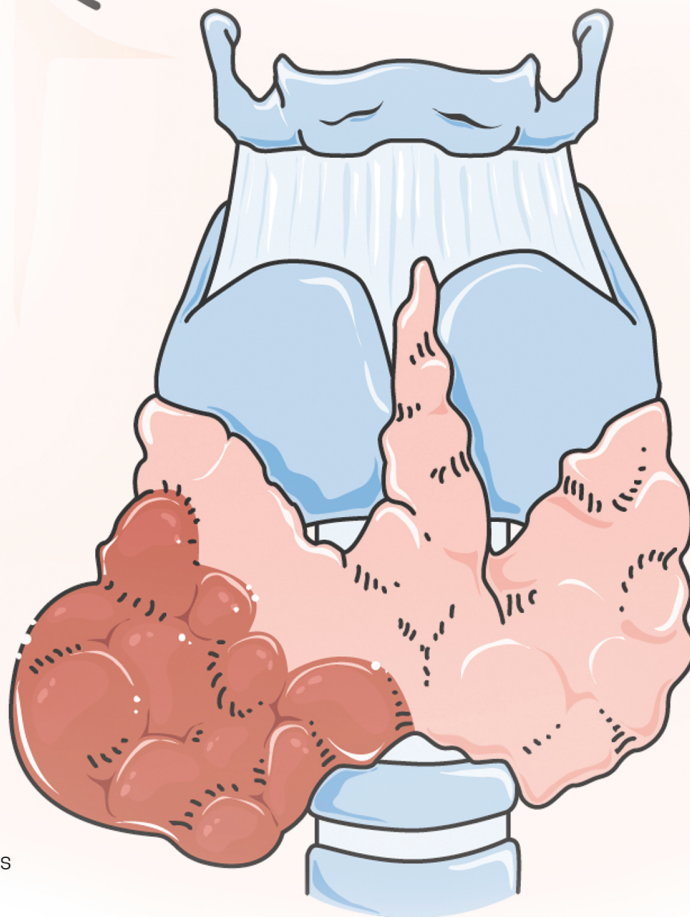
Avances en lipidología

Terapia combinada de estatinas
con otros fármacos que
aumentan la expresión de los
receptores para las LDL en el
manejo de la dislipidemia
diabética
Pag. 31

**Tópicos selectos en
endocrinología**

Evaluación diagnóstica y
tratamiento del hirsutismo
Pag. 38

Diagnóstico y tratamiento
de los prolactinomas
Pag. 50





SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

[Inicio](#)

[Directiva](#)

[Eventos](#)

[Directorio](#)

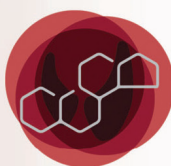
[Galería Fotos y Videos](#)

[Contacto](#)

[Blog](#)

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

La Sociedad Dominicana De Endocrinología Y Nutrición (SODENN) es una asociación sin Fines de Lucro de conformidad con las leyes de la República Dominicana.



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

www.sodenn.com

Tenemos en venta y promoción

- T-Shirts
- Sombrillas
- Batas médicas
- Gorras
- Toallas
- Lapiceros

Contáctanos

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894

ÍNDICE

Editorial

• Dr. Yulino Castillo, / • Dra. Alicia Troncoso

2

Momentos de nuestra historia

• Dr. Américo Bordas Coradín

4

Actualización en enfermedades tiroideas

Hipotiroidismo y embarazo

• Dra. Juana Jiménez Arias

6-23

Artículo internacional invitado

Microcarcinoma papilar de la tiroides

• Carlos José Alvayero

24-30

Avances en lipidología

Terapia combinada de estatinas con otros fármacos que aumentan la expresión de los receptores para las LDL en el manejo de la dislipidemia diabética

• Dr. Yulino Castillo Núñez

31-37

Tópicos selectos en endocrinología

Evaluación diagnóstica y tratamiento del hirsutismo

• Dra. Alicia Troncoso L.

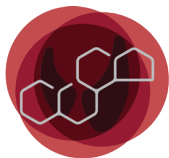
38-49

Tópicos selectos en endocrinología

Diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas

• Dra. Jenny Disla Peña

50-59



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

REVISTA HORMONAS

Volumen 11, número 2, Diciembre 2020

Editores:

Dra. Alicia Troncoso

Dr. Yulino Castillo

Miembros de la directiva 2019/2021

Presidente: Dra. Alicia Troncoso

Vice-presidente: Dra. Jaqueline Urbáez

Secretaria: Dra. Janet Vélez

Tesorera: Dra. Ruth Báez

Vocales:

Dra. Elizabeth Matos

Dra. Juana Jiménez

Dra. Rossy Loghmany

Delegada D.N.: Dra. Jenny Disla

Delegada Región Este: Dra. Luz Castro

Delegada Región Sur: Dra. Sandra Reyes

Delegada Región Norte: Dra. Rossy Belliard

Subdelegado D.N.: Dr. Christian de los Santos

Subdelegado Región Este: Dr. Héctor Patricio Ceballos

Subdelegado Región Norte: Dr. Alberto Robledo

Subdelegada Región Sur: Dra. Sherezade Hasbun

ISSN: 2737-6516

Diseño Grupo LFY srl.

Impresión en Amigo del Hogar.

La revista Hormonas (Archivos Dominicanos de endocrinología) tiene el registro 5698 del Ministerio de Interior y Policía República Dominicana.

Editorial

En el presente número de la Revista Hormonas, tenemos varios artículos de revisión que representan verdaderas puestas al día de tópicos selectos en endocrinología. La Dra. Jenny Disla realizó una excelente revisión sobre el diagnóstico y manejo de los prolactinomas. Se considera como hiperprolactinemia a una elevada concentración de prolactina en plasma, habitualmente 20 ng/ml en hombres y 25 ng/ml en mujeres, preferiblemente en dos ocasiones separadas. Esto ocurre en:

- El 75% de las mujeres con amenorrea y galactorrea.
- El 30% de las mujeres con galactorrea e infertilidad.
- El 10 a 25% de las mujeres con amenorrea secundaria u oligomenorrea.
- El 16% de los hombres con disfunción eréctil.
- El 11% de los hombres con oligospermia.

El uso de medicamentos, como ciertos psicofármacos, algunos antihipertensivos y anti-eméticos es la causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral. Los prolactinomas, o adenomas hipofisarios productores de prolactina, representan una causa común de hiperprolactinemia. Son los adenomas hipofisarios más frecuentes. Se originan de las células lactotropas de la hipófisis anterior. En mujeres son microadenomas (microprolactinomas) en el 90% de los casos, mientras que en hombres son macroadenomas (macroprolactinomas) en el 60% de las ocasiones. Habitualmente estos tumores cursan con un nivel de prolactina mayor de 100 ng/ml. Tal nivel es mayor de 200 ng/ml en caso de macroprolactinomas. Hay que tener presente que el uso de fármacos como metoclopramida, fenotiazinas y risperidona puede llevar a niveles de prolactina mayores de 200 ng/ml en pacientes sin evidencia de un adenoma. Los prolactinomas son 8 veces más frecuentes en mujeres y habitualmente se diagnostican entre los 20 y 40 años de edad. La revisión de la Dra. Disla en el presente número de la Revista Hormonas nos plantea el proceder diagnóstico y el manejo más adecuados de pacientes con prolactinomas.

La incidencia del carcinoma diferenciado de la tiroides ha aumentado exponencialmente a nivel mundial en años recientes. En los Estados Unidos de Norte América la incidencia del cáncer de tiroides se ha triplicado en los últimos 30 años, a expensas principalmente del carcinoma papilar de la tiroides. Los microcarcinomas papilares de la tiroides, definidos como aquellos carcinomas papilares tiroideos de tamaño menor de 1 cm, son responsables de gran parte del incremento en la incidencia de

estos tumores. El advenimiento de técnicas de imagen, como la tomografía de cuello y en especial la ultrasonografía de cuello de alta resolución, realizadas para evaluar otras patologías, ha permitido la identificación de nódulos tiroideos con características sugestivas de malignidad que una vez sometidos a punción aspiración con aguja fina resultan ser carcinomas diferenciados de la tiroides. Así mismo, estos tumores son en ocasiones identificados a través de un examen de patología en una tiroides extirpada por una condición benigna. En el presente número de la Revista Hormonas el Dr. Carlos Alvayero, eminente endocrinólogo Salvadoreño, nos trae una magnífica revisión sobre el manejo de microcarcinomas papilares de tiroides, haciendo énfasis particular en las características que le permiten al clínico decidir una conducta terapéutica quirúrgica o por el contrario proceder a su seguimiento a través del tiempo.

Se define como hirsutismo al crecimiento excesivo de pelo terminal, grueso y pigmentado, en la mujer, en áreas de la piel que dependen de andrógenos. El síndrome de ovarios poliquísticos y el hirsutismo idiopático son responsables de más del 90% de los casos de esta condición. La hiperplasia adrenal congénita virilizante y los tumores ováricos o adrenales productores de andrógenos están presentes en una minoría de los casos de hirsutismo. En presencia de hirsutismo, es prioritaria la realización de una historia clínica que haga énfasis en el inicio, severidad y progresión del hirsutismo, a los fines de poder detectar el hirsutismo de causa tumoral. Así mismo, la determinación, en fase folicular temprana, de los niveles plasmáticos de LH, FSH, estradiol, testosterona total y libre, androstenediona, DHEA-sulfato, prolactina y 17-hidroxiprogesterona permite establecer de manera precisa la causa subyacente del hirsutismo. La Dra. Alicia Troncoso nos ofrece en este número de Archivos Dominicanos de Endocrinología una excelente puesta al día sobre el diagnóstico y manejo del hirsutismo, haciendo énfasis particular en las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica.

Si existe una concentración de lipoproteínas aterogénicas persistentemente elevada a pesar de la terapia de alta intensidad o máximamente tolerada con una estatina, las opciones terapéuticas son las siguientes:

- Agregar ezetimiba.
- Agregar una resina secuestradora de ácidos biliares (colestiramina, colestipol o colesvelam).

- Agregar un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), como alirocumab o evolocumab.
- Las estatinas, la ezetimiba, las resinas secuestradoras de ácidos biliares y los inhibidores de la PCSK9 son fármacos que aumentan la expresión de los receptores para las LDL (lipoproteínas de baja densidad) en la superficie de los hepatocitos, con el subsiguiente aumento en la depuración plasmática de estas lipoproteínas y la reducción de la concentración del colesterol contenido en estas partículas aterogénicas. En el presente número de la Revista HORMONAS, el Dr. Yulino Castillo nos ofrece una revisión detallada sobre la terapia combinada de estatinas con otros fármacos que aumentan la expresión de los receptores para las LDL en el manejo de la dislipidemia diabética, analizando el impacto de las mismas sobre desenlaces cardiovasculares adversos en estudios aleatorizados y controlados.

El hipotiroidismo es el síndrome clínico y bioquímico que resulta de una deficiencia de hormonas tiroideas en la circulación sanguínea, lo que provoca una lentitud generalizada de todos nuestros procesos metabólicos. El hipotiroidismo es la forma más común de disfunción tiroidea durante el embarazo, afectando del 2 al 5 % de todas las mujeres en estado de gestación. El hipotiroidismo subclínico es más común que el hipotiroidismo clínico o manifiesto. El hipotiroidismo subclínico durante el embarazo es usualmente definido como un nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) mayor que el rango de referencia específico para cada valor de laboratorio o por unas concentraciones séricas de TSH mayores de 2.5 mUI/L en el primer trimestre y mayores de 3 mUI/L en el segundo y tercer trimestre, con T4 libre normal. La Dra. Juana Jiménez nos muestra en este número de HORMONAS el estado del arte en cuanto a consecuencias materno-fetales, diagnóstico y manejo oportuno del hipotiroidismo durante el embarazo se refiere.

Esperamos que nuestra comunidad científica se identifique con la lectura y el análisis de las revisiones que trae la Revista HORMONAS (Archivos Dominicanos de Endocrinología) en este número.

Dr. Yulino Castillo Núñez,
Dra. Alicia Troncoso Leroux
Editores, Revista Hormonas

Recuento sobre la fundación de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

Dr. Américo Bordas Coradín.

Médico endocrinólogo

El 12 de febrero de 1973, se reunieron en la ciudad de Santo Domingo, D.N., a solicitud y motivación del Dr. Sócrates Mañón Alcántara, los doctores Antonio Selman Geara, Jorge Hazoury Bahlés, Josefina García de Cohén, Julio Estévez, Raúl Martínez, Víctor Perrotta Miraglia y, el convocante de la actividad, Dr. Sócrates Mañón.

En esa reunión acordaron fundar una entidad gremial, pero con un carácter puramente académico y científico, que agrupara a los endocrinólogos dominicanos y a la cual denominaron Sociedad Dominicana de Endocrinología y Metabolismo, misma que hoy conocemos como Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN).

En la citada fecha quedó pues, constituida, nuestra sociedad médica especializada y se eligió como primer presidente de la misma al Dr. Antonio Selman Geara, que la dirigiría por un período de 1 año.

En los meses posteriores al primer encuentro de esos distinguidos colegas se realizaron varias reuniones en las que se discutieron e implementaron cuestiones de gran importancia, como la redacción de sus estatutos orgánicos y se definieron las políticas del accionar de la nascente entidad. Y además, se integraron a esos trabajos, otros especialistas de la endocrinología y de la medicina nuclear debidamente certificados, que para la época no pasaban de una docena en todo en territorio nacional.

Cabe al Dr. Mañón que se le reconozca el mérito de haber sido la persona que ideó la creación y el nacimiento

de nuestra sociedad; y al Dr. Selman, el mérito de haberla guiado en sus primeros pasos y de haberla conducido por el camino del éxito en la difícil época en que la presidió.

Es bien cierto que la SODENN fue fundada en 1973, pero quizás por el hecho de que se dio a conocer plena y públicamente en 1974, en las impresiones de su membrete y de su logo, el año de fundación que aparece es este último.

En 1975, la Dra. Corina de Jesús de Ramírez, fue elegida por la matrícula de la sociedad, para presidir la misma durante dos años, en el período 1975-1977, lapso durante el cual afianzó las bases de la novel entidad especializada y contribuyó en gran medida a darla a conocer a la clase médica nacional.

Es importante destacar, que en diciembre del año 1976, en las instalaciones del antiguo Hotel Lina de esta ciudad, se celebró el Primer Congreso Dominicano de Endocrinología, gracias al esfuerzo extraordinario que desplegó para tales fines, el querido y siempre bien recordado Maestro Dr. Julio César Castillo Vargas. Y además, a él le correspondió también el mérito, de haber realizado bajo su dirección y tutela, el Segundo Congreso Dominicano de Endocrinología, en el año 1980.

De igual forma vale también resaltar un hecho, que aunque no se produjo al amparo de la dirigencia de la Sociedad Dominicana de Endocrinología de ese momento, sí resultó ser muy favorable para el crecimiento cualitativo y cuantitativo de la SODENN.

Y ese hecho es la creación de la Residencia Nacional de Endocrinología, el 1ro de septiembre de 1975, en el hospital Dr. Salvador B. Gautier, cuyo fundador también lo fue el Dr. Castillo Vargas.

Allí se han fraguado varias generaciones de médicos especialistas en endocrinología, al tenor del pensamiento, carisma y visión de su fundador, que siempre sostuvo que el curso de postgrado que dirigía, era para formar endocrinólogos dominicanos para el pueblo dominicano.

Así fue desde entonces y así ha sido siempre. Y este salón lo encontramos repleto de una pléyade de colegas que se formaron en nuestra residencia, que están esparcidos por todo el territorio de la República, ofreciendo sus valiosos servicios al pueblo dominicano y demostrando su valía y su calidad académica y asistencial, tanto en nuestros linderos nacionales como en el exterior.

Incontables son los logros que ha alcanzado la SODENN a todo lo largo de estos 46 años que hoy celebramos. Podemos citar, entre otros: la obtención de su domicilio definitivo y de su personería jurídica, la creación de su órgano oficial de difusión científica (Revista Hormonas) y el reconocimiento internacional de diversas instituciones y sociedades médicas afines de América y Europa.

Además, SODENN cuenta entre sus integrantes:

1. Miembros galardonados con la más alta condecoración nacional: la Orden de Duarte; Sánchez y Mella.
2. Miembros galardonados con la condecoración Hagedörn.
3. Y con varios Maestros de la Medicina, logros éstos que muy pocas sociedades médicas pueden exhibir.

El sueño que tuvieron su ideólogo y sus fundadores, es esta hermosa realidad que ustedes ven en este instante. Un sociedad grande, fuerte, hermanada, cohesionada, con el mayor nivel de credibilidad y conformada por recursos humanos de una preparación tal, que no tienen nada que envidiar a colegas de otras latitudes.

Loor a nuestros fundadores y a cada Directiva que ha regido los destinos de la SODENN desde su creación hasta nuestros días.

*Felicidades a todos los endocrinólogos dominicanos.
Y enhorabuena a la Junta Directiva actual de la Sociedad.*

Nota:

A partir del 1995, mediante Asamblea, se le cambió el nombre a la Sociedad y pasó a llamarse Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición.

Dr. Américo Bordas Coradín

Recomendaciones sobre el coronavirus **COVID-19** para personas con **DIABETES**

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición,
SODENN

Personas sin síntomas



1

Continúe tomando sus medicamentos

recetados y disponga de una cantidad al menos para 14 días por si necesita aislamiento o cuarentena

2

Lávese las manos con agua y jabón regularmente,

especialmente al entrar en casa, antes de comer o beber y después de usar el baño, sonarse la nariz, toser o estornudar. (Si no hay agua y jabón disponibles, use un desinfectante a base de alcohol con al menos 60% de alcohol)



3

Cúbrase la nariz y boca al toser o estornudar

con un pañuelo desechable o un codo flexionado, luego tire el pañuelo a la basura

4

Evite tocarse los ojos, la boca o la nariz cuando sea posible



DIABETES y el coronavirus



5

No comparta alimentos,
vasos, toallas, pañuelos, etc

6

Limpie y desinfecte cualquier
objeto o superficie que se
toque con frecuencia



7

Trate de evitar el contacto con cualquier
persona con síntomas de enfermedad
respiratoria, como tos o fiebre

8

La **actividad física en su domicilio**
es fundamental, al menos 3 horas
por semana



9

Siga las indicaciones de los profesionales
sanitarios en cuanto a la necesidad de
permanecer en su domicilio

RECOMENDACIONES frente al coronavirus

Hipotiroidismo y embarazo

Dra. Juana Jiménez Arias

Médico internista y endocrinóloga

Centro Médico Padre Fantino, La Vega, República Dominicana

Juanajimenezarias42@hotmail.com

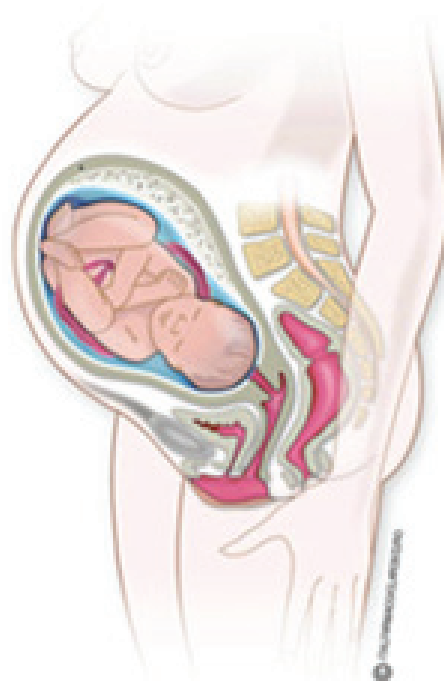
Los trastornos tiroideos son comunes en las mujeres adultas en etapa reproductiva (1). El hipotiroidismo es la forma más común de disfunción tiroidea durante el embarazo, afectando del 2 al 5 % de todas las mujeres gestantes y se define como el síndrome clínico y bioquímico que resulta de una deficiencia de hormonas tiroideas en la circulación, lo cual provoca un enlentecimiento generalizado de todos los procesos metabólicos del organismo (2).

El hipotiroidismo subclínico es más común que el hipotiroidismo clínico o manifiesto, y es usualmente definido como un nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) mayor que el rango de referencia específico para cada valor de laboratorio o por unas concentraciones séricas de TSH mayores de 2.5 mUI/L en el primer trimestre y mayor de 3 mUI/L en el segundo y tercer trimestre, con T4 libre normal (3).

Algunos autores han definido al hipotiroidismo subclínico como un nivel de TSH sérica entre 5 y 10 mUI/L y el hipotiroidismo verdadero como un nivel de TSH mayor de 10 mUI/L, pero esta definición no es comúnmente aceptada (3).

Las repercusiones del hipotiroidismo durante el embarazo son grandes, dados los profundos cambios hormonales e inmunológicos que ocurren en este período, así como la dependencia por parte del feto de las hormonas tiroideas y del yodo materno (4).

Durante el embarazo se suscitan cambios hormonales muy importantes, y la glándula tiroides no escapa de ellos. Se producen ajustes en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides materno y el feto desarrolla el suyo propio. La placenta toma un papel activo en el transporte y metabolismo del yodo y las hormonas tiroideas. Estos cambios adaptativos y fisiológicos



son de suma importancia para el curso normal del embarazo, y deben ser conocidos por el médico y personal de salud que acompaña a la mujer embarazada (5)

La determinación de TSH puede estar influenciada por diferentes factores durante todo el embarazo, pero especialmente durante el primer trimestre.

La asociación entre el hipotiroidismo clínico durante el embarazo y las complicaciones obstétricas y perinatales está bien establecida. También se acepta que las hormonas tiroideas son importantes para el desarrollo neurológico del feto. Sin embargo, falta evidencia científica sobre el impacto en el neuro-desarrollo infantil del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre de gestación.

En los últimos años, los estudios realizados en hijos de madres con hipotiroidismo subclínico han descrito nuevos parámetros bioquímicos que eventualmente pueden servir como biomarcadores del neuro-desarrollo fetal, siendo más reproducibles y pudiendo determinarse en un período anterior al de las pruebas clínicas clásicas.

Muchos estudios han examinado las tasas de complicaciones maternas y fetales en mujeres tratadas y no tratadas con hipotiroidismo clínico o subclínico, para aclarar si todas las mujeres embarazadas deben ser tamizadas para enfermedad tiroidea y si ellas deben ser tratadas si tienen hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia o están eutiroideas pero tienen anticuerpos antitiroideos circulantes; los estudios han mostrado distintos desenlaces, dependiendo del escenario clínico, llevando a la existencia de diferentes recomendaciones de las distintas sociedades mundiales.

Las mujeres hipotiroideas tomando levotiroxina comúnmente requieren ajuste de la dosis durante el embarazo, pero el tiempo del cambio de la dosis y el grado en el cual esos cambios son necesarios han sido dilucidados sólo recientemente (6).

Existe controversia en cuanto a la adopción de nuevos rangos de referencia de TSH y si es o no necesario tamizar a las mujeres en etapa reproductiva que contemplen embarazarse o que ya se encuentren cursando las primeras semanas del mismo (7).

A continuación, se revisarán algunos aspectos importantes sobre el hipotiroidismo y el embarazo.

EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo en el embarazo es definido como cualquier hipotiroidismo clínico (incremento de los niveles de TSH y disminución de la T4 libre) o hipotiroidismo subclínico (elevación de los niveles de TSH y T4 libre normal), basado en el grado de fallo tiroideo (8).

La asociación americana de tiroides (ATA) ha definido el hipotiroidismo clínico o manifiesto como un valor normal de T4 libre con una TSH sérica mayor de 10 mUI/L, pero ésta no es la definición estandarizada.

La prevalencia de hipotiroidismo gestacional es de 2-5% (2).

El hipotiroidismo subclínico es mucho más frecuente (3-5%) que el hipotiroidismo verdadero (menos de 1%) (2).

La prevalencia varía según los criterios diagnósticos, el trimestre del embarazo y el estatus nutricional materno de yodo.

Según la ATA, dos criterios han sido aceptados para el diagnóstico del hipotiroidismo en el embarazo. El primero usa

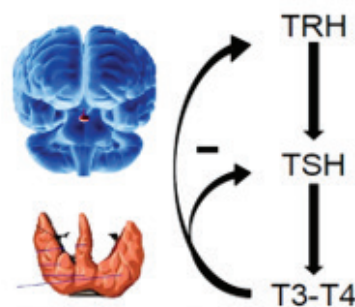
unos intervalos específicos de cada trimestre y el segundo, usa un límite superior de TSH de 2.5 mUI/L durante el primer trimestre y 3 mUI/L durante el 2do y tercer trimestre (2).

En un estudio realizado en Estados Unidos de 117,892 mujeres embarazadas que fueron tamizadas para hipotiroidismo gestacional, con los rangos de referencia específicos por trimestre, 15.5 % tenían niveles de TSH más altos que el límite superior normal de 2.5 mIU/L en el primer trimestre, 2.75 mIU/L en el segundo, y 2.91 mUI/L en el tercero (2).

De esas mujeres, el 2.4% tenían hipotiroidismo verdadero y 97.6% tenían hipotiroidismo subclínico. El 65 % de las mujeres con la TSH elevada tenían anticuerpos anti TPO positivos. De las mujeres que estaban clínicamente eutiroideas, sólo el 14.9% tenía anticuerpos anti-TPO positivos y sólo 0.2% tenía hipotiroxinemia aislada. En otro estudio de 24,883 mujeres embarazadas en la primera mitad del embarazo, 2% tenía hipotiroidismo subclínico definido como un nivel de TSH mayor de 4.13 mU/L (2).

En síntesis, el hipotiroidismo subclínico es la forma más común de hipotiroidismo durante el embarazo, pero su prevalencia varía y es mayor dependiendo de la definición del límite superior normal de la TSH según el rango de referencia (9).

LA GLÁNDULA TIROIDES



La tiroides se encuentra ubicada en la cara anterior del cuello, entre la horquilla esternal y el cartílago tiroides. Está compuesta por dos lóbulos, unidas por un istmo.

Es el órgano endocrino más grande del cuerpo humano, es sumamente vascularizada y pesa entre 15 a 20 gramos (8).

Esta glándula es una de las más importantes de la economía humana, con capacidad de adaptación sumamente alta. La tiroides, al igual que otras glándulas endocrinas, produce sus hormonas T3 (triyodotironina) y T4(tetrayodotironina), bajo el control directo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tiotropina (TRH). Esta, a su vez, provoca la liberación de la hormona tirotrófica (TSH) desde la adenohipófisis. La TSH estimula todos los pasos en la síntesis de las hormonas tiroideas: estimula la captación del yodo orgánico, el paso de organificación o de incorporación de yoduro orgánico en los residuos de tirosina de la tiroglobulina, produciendo básicamente T4 y en menor proporción T3, y también puede estimular el crecimiento y desarrollo de la glándula tiroides, aumenta la vascularidad y estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (9).

Las hormonas tiroideas se transportan primordialmente unidas a proteínas. La cantidad de hormona libre, metabólicamente activa, es extremadamente mínima, siendo para la T4 0.03% y para la T3 0.3%. La mayor parte de las hormonas se transportan por la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), y en menor cantidad por la pre-albúmina y albúmina (10).

Existe un sistema de retroalimentación negativa entre las hormonas tiroides y la TSH, que es logarítmico y exponencial.

La 5'-desyodinasas tipo I convierte la T4 en T3 en hígado, músculo, riñón y tiroides. El 90% de la T3 circulante proviene de la desyodación de la T4 en tejidos periféricos.

Las hormonas tiroideas controlan la producción de energía en el cuerpo (termogénesis), el consumo de oxígeno, la respiración celular, el gasto energético total, el crecimiento, la maduración de los tejidos y el recambio de hormonas, sustratos y vitaminas, además son esenciales para la formación del sistema nervioso central (10).

La glándula tiroides no sólo produce hormonas, sino también las almacena unidas a la tiroglobulina en los folículos tiroideos. De esta manera se asegura una dotación de hormona tiroidea durante varias semanas, en caso de cualquier eventual deterioro o alteración de la glándula. Cuando es necesario, las células tiroideas separan las hormonas tiroideas de la tiroglobulina y las liberan a la circulación. Ya en la circulación sanguínea, la hormona tiroidea es captada en su mayor parte por las proteínas transportadoras de hormona tiroidea. Más del 98% de la hormona tiroidea circula unida a proteínas, pero es la forma libre (forma biológicamente activa), la que está disponible para ser utilizada por los tejidos periféricos.

Cuadro 1. Rangos de referencia específicos por trimestres para las pruebas de función tiroidea

Prueba	No embarazada	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
TSH (mIU/L)	0.3 a 4.3	0.1 a 2.5	0.2 a 3.0	0.3 a 3.0
Globulina ligadora de tiroxina(mg/dl)	1.3 a 3.0	1.8 a 3.2	2.8 a 4.0	2.6 a 4.2
Tiroxina libre (ng/dl)	0.8 a 1.7	0.8 a 1.2	0.6 a 1.0	0.5 a 0.8
Tiroxina total (mcg/dl)	5.4 a 11.7	6.5 a 10.1	7.5 a 10.3	6.3 a 9.7
Triyodotironina libre (pg/ml)	2.4 a 4.2	4.1 a 4.4	4.0 a 4.2	No reportado
Triyodotironina total (ng/dl)	77 a 135	97 a 149	117 a 169	123 a 162

Carney Leo A, Quinlan Jeff D, West Janet. Thyroid Disease in pregnancy.

Am Fam Physician 2014;89:273-278

CAMBIOS TIROIDEOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO.

Durante el embarazo, debido a los cambios hormonales, en especial el hiperestrogenismo y sus efectos sobre la síntesis hepática de proteínas, se incrementa la producción de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. De esa forma se aumenta la reserva circulante de hormona tiroidea total, sin cambios en la cantidad de la hormona tiroidea libre (11).

La cuantificación de las hormonas T3 y T4 totales por laboratorio puede inducir el error de considerar a la mujer hipertiroides. Ahora bien, como se indicará más adelante, es importante conocer los cambios sobre las hormonas TSH y T4 libre durante el embarazo, debido a la ocurrencia de un hipertiroidismo fisiológico durante el primer trimestre (6).

En el embarazo temprano ocurre un progresivo aumento de las concentraciones de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La hCG, que es una glucoproteína, al tener homología estructural con la TSH y al encontrarse en concentraciones muy elevadas (generalmente 100,000 U/L) en el primer trimestre del embarazo, tiene una reacción cruzada con el receptor de TSH, llevando a una estimulación supra-fisiológica de la glándula tiroidea, provocando un aumento de los niveles de T4 libre, bocio y supresión parcial de la secreción de TSH por parte de la hipófisis (12). Esta condición ha sido descrita como hipertiroidismo gestacional transitorio, con signos y síntomas más o menos pronunciados de tirotoxicosis. Esta condición se asocia frecuentemente con hiperemesis gravídica (13).

Ha sido descrita una correlación inversa entre ambas hormonas durante las primeras 14 a 15 semanas de gestación. Sin embargo, esta clásica relación entre TSH y hCG ha sido recientemente cambiada por nuevos estudios, indicando una influencia mutua más débil que las previamente descritas. Más aún, otros estudios recientes también han mostrado que existen otros factores que juegan un rol significativo en la variabilidad de la TSH en el primer trimestre del embarazo, lo cual dificulta la interpretación de la concentración sérica de TSH en las primeras semanas de gestación (14).

Las concentraciones plasmáticas de TSH son fuertemente influenciadas por varios parámetros como el índice de masa corporal, edad, etnia y deficiencia de yodo durante el embarazo. Es también conocido que los valores de TSH en el primer trimestre son significativamente más altos en pacientes con anticuerpos antiperoxidasa tiroideos. Todos estos factores deben ser tomados en cuenta al momento de interpretar las pruebas de función tiroidea (15).

La hipotiroxinemia materna, independientemente del valor materno de TSH, también ha sido recientemente considerada como un problema relevante. Sin embargo, la interpretación de las concentraciones maternas de T4 libre durante el embarazo es un problema bien difícil, debido al aumento de los niveles circulantes de la globulina ligadora de hormonas tiroideas y la disminución de la concentración de la albúmina, comparado con la mujer no embarazada.

En los últimos años se ha sugerido que la T4 libre medida con diálisis o ultrafiltración usando la espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de extracción en fase sólida en línea es el método gold estándar en el embarazo. Lamentablemente es costosa, difícil de realizar y no disponible en la mayoría de laboratorios clínicos (11).

Adicionalmente, la glándula tiroidea materna sana aumenta de tamaño durante el embarazo, tanto por aumento de su vascularidad, como por hiperplasia, sin cambios en su ecogenicidad al ultrasonido.

El hipotiroidismo subclínico y en mayor medida el hipotiroidismo clínico es de riesgo para el desarrollo del embarazo normal, con efectos adversos maternos y fetales.

Si bien durante el primer trimestre se produce aumento de los niveles de T4 libre y caída del TSH, esto debe ser considerado como un hipertiroidismo fisiológico y transitorio, que no puede ser confundido con un estado patológico de hipertiroidismo o bien debe ser diferenciado de un hipertiroidismo, por enfermedad de Graves.

El desarrollo de la glándula tiroidea del feto inicia entre las semanas 10 y 12 de la gestación y no termina hasta el nacimiento. En la semana 14, inicia la producción de hormona tiroidea, aunque algunos autores consideran que la que la secreción de la hormona inicia hasta las 18 a 20 semanas.

La hormona tiroidea es crítica para el desarrollo del sistema nervioso central, incluyendo la neurogénesis, migración neuronal, formación de axones y dendritas, mielinización, sinaptogénesis y regulación de neurotransmisores. Es importante, por lo tanto, que exista un paso de hormona tiroidea durante todo el embarazo y una función tiroidea materna suficiente y apropiada, ya que esto permitirá un desarrollo adecuado del sistema nervioso central y otros tejidos.

A toda la carga sobre la glándula tiroidea, debe añadirse que durante el embarazo se produce disminución en la disponibilidad de yodo, debido a pérdidas renales y pérdidas hacia placenta y feto. De ahí que los requerimientos de yodo durante el embarazo son mayores.

La organización mundial de la salud recomienda la ingesta de 250 mcg de yodo para las mujeres embarazadas, frente a 150 mcg para las no embarazadas.

Cuadro 2. Cambios fisiológicos durante el embarazo

Cambios fisiológicos	Consecuencias
↑ de la globulina ligadora de hormonas tiroideas (TBG)	↑ las concentraciones séricas de T3 y T4 total
↑ del volumen plasmático	↑ tamaño de los depósitos de T3 y T4.
↑ D3 en placenta y útero	↑ degradación de T4 y T3.
↑ aclaramiento renal de yodo	↑ necesidades de yodo, disminuye la producción de hormonas en áreas deficientes de yodo
↑ del consumo de oxígeno por la unidad fetoplacentaria	↑ metabolismo basal, ↑ gasto energético
Cambios inmunológicos	Disminuyen los niveles de anticuerpos tiroideos
Aumento del tamaño de la tiroides	Incremento de la tiroglobulina
↑ de la gonadotropina coriónica humana (hCG)	↓ TSH y ↑ T4 libre

Adaptado de Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull 2011;97:137-148.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO.

Se ha incrementado el interés en la fisiología y fisiopatología de la glándula tiroidea durante el embarazo. Esto se debe a la aparición de algunos estudios que relacionaron el hipotiroidismo con complicaciones en el neuro-desarrollo del feto.

Los estudios recientes han puesto sobre el tapete la importancia de la adaptación tiroidea materna durante el embarazo y la importancia de la detección temprana del hipotiroidismo durante esa etapa. El hipotiroidismo se puede asociar a disminución en la fertilidad, pero no excluye la posibilidad de un embarazo. De acuerdo con un estudio de Abalovich y colaboradores, 34% de las mujeres hipotiroideas se embarazan sin tratamiento: 11 % de ellas son hipotiroideas francas y 89% subclínicas (11).

Cuando una mujer hipotiroidea se embaraza, tiene riesgo de complicaciones tempranas y tardías como: aborto espontáneo, disfunción diastólica, anemia, hipertensión arterial gestacional, desprendimiento prematuro de placenta y hemorragias posparto. Además, puede existir bajo peso al nacer, muerte neonatal, óbito y alteraciones en el desarrollo neurológico del niño.

Algunos autores sugieren que el nivel óptimo de TSH para el embarazo es de menos de 2.5 mUI/L (12).

CAUSAS

La tiroiditis autoinmune es la causa principal de hipotiroidismo durante el embarazo en áreas suficientes de yodo.

Estudios epidemiológicos realizados durante la primera mitad de la gestación han mostrado que los anticuerpos antiTPO están presentes en el 70-90% de las mujeres con hipotiroidismo verdadero, en el 30-60 % de las que tienen hipotiroidismo subclínico y el 10 % de las que tienen Hipotiroxinemia aislada (15). Tanto la deficiencia como el exceso de yodo son causas potenciales de hipotiroidismo materno. Varios estudios han demostrado que el hipotiroidismo congénito (cretinismo) es endémico en áreas con severas deficiencias de yodo. La deficiencia severa de yodo puede resultar en un verdadero hipotiroidismo tanto en la madre como en el feto. La hipotiroxinemia aislada es más común en áreas con leve a moderada deficiencia de yodo.

El exceso de yodo también puede provocar hipotiroidismo verdadero materno o fetal. No obstante, todas las mujeres viviendo en áreas suficientes o deficientes de yodo, deben ser suplementadas durante el embarazo, para disponer de un adecuado sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas.

Un incremento de un 50% en la ingesta dietaria de yodo es sugerida durante el embarazo aun en áreas suficientes de yodo, recomendándose una ingesta diaria de 250 mcg (16).

El hierro, como elemento traza, también ha sido implicado en el desarrollo de hipotiroidismo en el embarazo. La deficiencia de hierro puede tener efectos adversos sobre el metabolismo de la tiroides porque la peroxidasa tiroidea es una enzima que contiene el grupo hemo (2).

La deficiencia de hierro es común durante el embarazo, se estima que el 40% de las mujeres embarazadas del mundo tienen disminución o ausencia de las reservas de hierro corporal. La prevalencia de deficiencia de hierro en las embarazadas en EEUU es de un 18% (2).

La relación entre la deficiencia de hierro, deficiencia de yodo y disfunción tiroidea en el embarazo necesita futuras investigaciones. Sin embargo, este tópico es complicado porque el hipotiroidismo en sí mismo causa anemia normocrítica normocrómica y la suplementación con hierro puede alterar la absorción de la levotiroxina.

Otras causas de hipotiroidismo durante el embarazo incluyen tiroidectomía total o subtotal previa, terapia con yodo radioactivo, radioterapia a cabeza y cuello, reemplazo

inadecuado para hipotiroidismo verdadero o subclínico, infiltración a la glándula y disgenesia tiroidea (15).

Enfermedad autoinmune

Hace unos años, la principal causa de hipotiroidismo era el bocio endémico, causado por ingesta insuficiente de yodo en la alimentación. Esta condición ha desaparecido en la mayor parte de los países, gracias a las políticas de yodación de la sal.

Las campañas de yodación de la sal hicieron caer la balanza al otro extremo, y en la actualidad la principal causa de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune. Los anticuerpos anti-TPO han sido identificados en el 5 a 10% de las mujeres embarazadas, de las cuales la mayoría son clínica y bioquímicamente eutiroides (17).

En una población de 5,223 mujeres embarazadas en edad gestacional entre 9 a semanas, 561 (11%) tenía anticuerpos anti-TPO positivos y de esas 417 (8% del total) estaban eutiroides (17).

Existen estudios que establecen que la autoinmunidad tiroidea per se se asocia con mayor probabilidad de complicaciones obstétricas (abortos). Por otra parte, mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos, pero eutiroides al momento del embarazo, tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo y por tanto se les debe dar seguimiento durante el embarazo. 40% de las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos que estaban eutiroides en el inicio del embarazo, desarrollaron aumento de la TSH, a pesar de una marcada reducción en las concentraciones séricas de los anticuerpos (18).

Más aún, más de la mitad de las mujeres embarazadas con anticuerpos antitiroideos positivos desarrolla tiroiditis posparto y una tercera parte a la mitad de éstas, desarrollarán hipotiroidismo permanente durante el primer año posparto.

De ahí que el monitoreo de la función tiroidea durante el embarazo y el posparto sea razonable. Sobre la asociación entre las anomalías en las pruebas de función tiroidea y la autoinmunidad tiroidea con parto pretérmino, de 2,526 estudios, fueron incluidos 19 cohortes, teniendo 47,045 mujeres embarazadas. De éstas, 31% tenía hipotiroidismo

subclínico, 2.2% tenía hipotiroxinemia aislada y 7.5% tenían anticuerpos anti-TPO positivos. Se demostró un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino en todas las condiciones (19).

Stagnaro-Green y colaboradores en un estudio realizado en Nueva York, con 552 mujeres embarazadas, demostraron que el riesgo de aborto espontáneo se duplica en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos en el primer trimestre de embarazo (17 % vs 8.4%) (20).

Glinder y colaboradores, estudiaron 726 mujeres del este de Europa, en áreas de deficiencia moderada de yodo, de ellas, 603 fueron el grupo control, ya que no tenían alteraciones tiroideas. Las restantes 120 pacientes tuvieron alteraciones discretas: historia de enfermedad tiroidea, bocio, nódulos y enfermedad tiroidea autoinmune. En este grupo de mujeres, la prevalencia de enfermedad tiroidea fue alta (17%), relacionado a la población general y, posiblemente, debido a la baja ingesta de yodo (21).

En el grupo control, se produjo aborto espontáneo en el 3.3% comparado con 8.3% en el grupo de mujeres con alteraciones tiroideas. También se encontró mayor probabilidad de aborto espontáneo en mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune (13,3 % vs 3.3% en grupo control) (21).

En un estudio prospectivo, Negro y colaboradores compararon 14 desenlaces maternos y fetales en 245 mujeres que estaban eutiroides (TSH menor de 2.5 mUI/L) y anticuerpos anti-TPO positivos con 3,348 mujeres que estaban eutiroides y anticuerpos anti-TPO negativos en el primer trimestre. Los investigadores reportaron que las mujeres con anticuerpos anti-TPO positivos tenían una alta tasa de parto pretérmino (4.5 % vs 1.8%, $p: 0.05$) que las embarazadas con anticuerpos negativos (22).

La asociación entre aborto espontáneo y autoinmunidad tiroidea es el tema más controversial. En un estudio de casos y controles desde Irán, los anticuerpos anti-TPO y anti-tiroglobulina fueron identificados más frecuentemente en mujeres con abortos a repetición que en controles sin historia de abortos recurrentes (24.5 % vs 12.6%, $p < 0.01$).

En un meta-análisis de 19 estudios de cohorte, la presencia de anticuerpos antitiroideos triplicó el riesgo de abortos espontáneos (odds ratio 3.9, 95% CI 2.48-6.12; $p < 0.001$). En otro

estudio, la presencia de anticuerpos antitiroideos estuvo asociada con un incrementado riesgo de abortos espontáneos en mujeres que se embarazaron bajo técnicas de reproducción asistida (21).

Los investigadores del estudio Generación R concluyen que los títulos incrementados de anticuerpos anti-TPO durante el embarazo, ocasionan déficit de atención o hiperactividad en los niños.

El beneficio de la terapia con levotiroxina en mujeres eutiroides embarazadas con anticuerpos antitiroideos positivos no está claro. Dos estudios han mostrado reducción de los abortos espontáneos en mujeres eutiroides con anticuerpos anti-TPO positivos y en mujeres que se han embarazado con técnicas de reproducción asistida. Negro y colaboradores, también reportaron un 69% de reducción del riesgo relativo de parto pretérmino en mujeres eutiroides con anticuerpos antitiroideos positivos. Sin embargo, son necesarios largos estudios controlados y aleatorizados para mostrar la efectividad de la levotiroxina en reducir los abortos y otros desenlaces adversos perinatales. Un estudio randomizado, controlado por placebo está en progreso en el Reino Unido (23).

El selenio disminuyó la actividad tiroidea inflamatoria en mujeres con tiroiditis autoinmune en un estudio aleatorizado, controlado por placebo a dosis de 200 mcg por día. Las tasas de tiroiditis posparto y de hipotiroidismo permanente fueron significativamente menores en el grupo suplementado que en el tratado con placebo (23). En resumen, los anticuerpos anti-TPO positivos, son comúnmente identificados en las mujeres durante el embarazo. Sin embargo, los potenciales beneficios de cualquier terapia, ya sea levotiroxina o selenio, necesitan ser verificados con estudios adicionales controlados.

Hipertensión arterial gestacional

La hipertensión arterial durante el embarazo puede asociarse con bajo peso al nacer por parto prematuro, especialmente cuando existe hipotiroidismo: Población general = 6.8%, hipotiroidismo subclínico= 9%, hipotiroidismo clínico= 22%.

Un estudio de Leung y colaboradores evaluó la relación entre hipertensión arterial e hipotiroidismo. Un grupo de 68 mujeres fue evaluado, 23 con hipotiroidismo clínico y 45 con hipotiroidismo subclínico. En ambos grupos la incidencia de hipertensión arterial superó la incidencia descrita para población general: 7.6% en la población general, 15% en las pacientes con hipotiroidismo subclínico y 22% en las pacientes con hipotiroidismo clínico (22).

Desprendimiento prematuro de placenta y parto prematuro.

El riesgo de desprendimiento prematuro de placenta se triplica si se comparan mujeres con hipotiroidismo subclínico vs mujeres eutiroideas (23). El riesgo de parto prematuro (menos de 35 semanas de gestación), de ingreso a cuidados intensivos neonatales y de síndrome de insuficiencia respiratoria se duplica (23).

Un estudio reciente por Negro y colaboradores reportó un descenso significativo en la tasa de parto prematuro en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos que fueron tratadas con levotiroxina sódica, comparadas con mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos que no recibieron levotiroxina sódica, y cuya función tiroidea mostró una evolución gradual hacia hipotiroidismo subclínico durante la gestación (24).

Desarrollo del niño

Los efectos del hipotiroidismo materno sobre el desarrollo cerebral fetal no están bien definidos, pero existen varios estudios que determinan que el coeficiente intelectual del niño se ve afectado en forma modesta. En los años 70, Man y colaboradores estudiaron el efecto del hipotiroidismo y el reemplazo con hormona tiroidea, sobre el coeficiente intelectual. Encontraron que a los 4 y 7 años de edad, el coeficiente intelectual promedio estaba 6 y 5 puntos por debajo de niños producto de madres eutiroideas. A los 7 años de edad, los coeficientes intelectuales de niños nacidos de mujeres "hipotiroxinémicas" eran menores a 80% en el 24% de los casos, versus 10% en los niños del grupo control. Al suplir con hormona tiroidea, se prevenían esas alteraciones sobre el coeficiente intelectual (25).

En el año 1999, Pop y colaboradores estudiaron a 220 niños de 10 meses de edad en Holanda, país suficiente en yodo alimentario. Encontraron que si el nivel de T4 libre materno se encontraba bajo a la duodécima semana de embarazo, los niños tenían mayor riesgo de tener retardo en el desarrollo psicomotor (26).

Hay sólo dos estudios prospectivos que han evaluado los efectos de la terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico sin diferencias en el coeficiente intelectual a los 3 y 5 años, respectivamente entre recién nacidos de mujeres tratadas y no tratadas. De todas maneras, el estudio de Lazarus y colaboradores tiene múltiples limitaciones como por ejemplo que no hay una comparación entre los niños de madres eutiroideas e hipotiroideas tratadas y que el tratamiento con levotiroxina fue iniciado en el segundo trimestre de gestación (27).

En el estudio de Casey y colaboradores, la terapia con levotiroxina fue iniciada en un breve periodo de tiempo, entre las 8 y 20 semanas de gestación (28).

La reciente data del estudio Generación sugiere que la hipotiroxinemia materna incrementa el riesgo de retraso en el habla y retraso cognitivo no verbal en el recién nacido, aunque esta asociación no ha sido confirmada por otros estudios (29).

Algunos biomarcadores específicos de la proliferación y migración neuronal han sido bien caracterizados como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), ácido lisofostatídico (LPA) y el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) son biomarcadores útiles para determinar el desarrollo neurocerebral (16).

HIPOTIROXINEMIA AISLADA

Es una concentración materna normal de TSH, con un nivel de T4 libre por debajo del quinto o décimo percentil del rango de referencia. La deficiencia dietaria de yodo es una de las causas potenciales de hipotiroxinemia aislada (2).

El tratamiento de la hipotiroxinemia aislada no secundaria a deficiencia de yodo no es recomendado debido a la ausencia de una data mostrando que los desenlaces adversos fetales puedan ser reversibles al utilizar la terapia con levotiroxina.

Investigadores de varios estudios han reportado que la hipotiroxinemia aislada en las primeras 20 semanas de gestación puede ser asociada con eventos adversos fetales como niveles de inteligencia reducidos, distrés fetal, recién nacidos pequeños para la edad gestacional, malformaciones musculoesqueléticas, déficit de atención e hiperactividad (30).

Los datos del estudio Generación R mostraron un incremento de 1.5 a dos veces del riesgo de retardo cognitivo (a los 3 años de edad) (29). Finken y colaboradores encontraron resultados similares al evaluar los niños a los 5 y 6 años de edad (31). En un reciente estudio, Roman y colaboradores encontraron una asociación entre el autismo infantil y la hipotiroxinemia materna aislada con concentraciones de T4 libre gestacional por debajo del quinto percentil a las 13 semanas de gestación en promedio (32). Casey y colaboradores, al igual que Craig y colaboradores, no encontraron asociación entre la hipotiroxinemia y desenlaces adversos perinatales en la primera mitad del embarazo (33). Un estudio aleatorizado de intervención con levotiroxina en mujeres con hipotiroxinemia no mostró diferencias en el desarrollo cognitivo en niños nacidos de madres hipotiroxinémicas comparadas con controles. Más aún la hipotiroxinemia materna en el embarazo temprano (menos de 20 semanas de gestación), no modificó los parámetros funcionales del recién nacido en la adolescencia (34).

Estudios observacionales muestran que el hipotiroidismo subclínico está asociado con varios desenlaces adversos en el embarazo, pero no con el desarrollo neurocognitivo del niño; mientras que la hipotiroxinemia está asociada con el desarrollo neurocognitivo del niño, pero no con desenlaces adversos de la embarazada. Los resultados de estudios sobre la asociación de la hipotiroxinemia con parto prematuro o preeclampsia, son menos consistentes (35).

En mujeres con hipotiroxinemia aislada que viven en áreas con deficiencia de yodo, la suplementación con yodo debe ser provista. Pero la terapia con levotiroxina no es recomendada (36).

Cuadro Clínico

En el cuadro que se muestra a continuación se describen los signos y síntomas más comúnmente presentados, según

el sistema afectado, en el hipotiroidismo franco o manifiesto. Como en el embarazo es más común que cuando se presente hipotiroidismo este sea subclínico, la mayoría de estas manifestaciones estará ausente.

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo franco

Generales	Debilidad, fatiga, astenia, adinamia, letargia, somnolencia, ganancia de peso.
Neurológicas	Bradipsiquia, bradilalia, alteración de la memoria, ataxia, dificultad para la concentración, síndrome de túnel del carpo
Psiquiátricas	Depresión, apatía, psicosis franca, locura mixedematosa, pseudodemencia
Otorrinolaringológicas	Rinitis crónica, disfonía, sordera, bocio
Cutáneas	Mixedema, facie inexpresiva, edema periorbitario y perioral, ptosis palpebral, rubor malar, piel fría y pálida, epidermis delgada, seca y rugosa
Cardiovasculares	Bradicardia, derrame pericárdico, hipertensión diastólica, falla cardíaca, bloqueo cardíaco
Pleuropulmonares	Hipoventilación alveolar, hipercapnia, hipoxemia, disnea, apnea del sueño
Gastrointestinales	Constipación, plenitud temprana, íleo, impactación fecal, náuseas, disminución del apetito y del sentido del gusto
Renales	Disminución de la tasa de filtración glomerular, alteración de la excreción renal de agua e hiponatremia
Hematológicas	Anemia
Ginecológicas	Amenorrea, metrorragia, anovulación, infertilidad, disminución de la libido
Músculo-esqueléticas	Miopatías, mialgias, debilidad, calambres musculares y artralgias

Fuente: Cátedra del Dr. Yulino Castillo

DIAGNÓSTICO

Están disponibles rangos de referencia específicos para el nivel sérico de TSH, con cuales deben ser usados para la interpretación de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo (23).

Si no están disponibles, en un área suficiente de yodo, los siguientes límites superiores normales del rango de referencia son recomendados:

(A) 2.5 mIU/L para el primer trimestre.

(B) 3.0 mIU/L para el segundo trimestre.

(C) 3.0-3.5 mIU/L para el tercer trimestre.

(D) Al momento actual, la determinación de T4 libre, es el test de laboratorio más controversial durante el embarazo. El índice de T4 libre y la T4 total tienen una relación inversa con la TSH sérica.

La diálisis de equilibrio o ultrafiltración, seguidas de cromatografía líquida o espectrometría de masas tandem han sido recomendadas como los métodos óptimos para medir T4 libre durante el embarazo (2).

Cuadro 4. Rangos de TSH según diversas sociedades

Sociedad	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
ATA 2017	0.1-2.5 mUI/L	2.0-3.0 mUI/L	0.3-3.0 mUI/L
ETA 2014	<2.5 mUI/L	<3 mUI/L	<3.5mUI/L
ENDO 2012	0.1-2.5 mUI/L	<3 mUI/L	<3.0mUI/L

ATA: Asociación Americana de Tiroides; ETA: Asociación Europea de Tiroides; ENDO: Endocrine Society. Alexander et al. Thyroid 2017.

TAMIZAJE DE HIPOTIROIDISMO EN EMBARAZO.

Se han descrito tantas posibles complicaciones en el embarazo causadas por el hipotiroidismo, que cada vez es mayor la preocupación respecto a la detección temprana de esa condición. Algunos estudios han mostrado que el tamizaje universal de la función tiroidea durante el embarazo es costo-efectivo. No obstante, existen posiciones encontradas. Algunos autores no consideran necesario tamizar a toda la población, mientras que otros sí lo consideran pertinente. También existe controversia sobre el rango de referencia para el TSH a utilizar (37).

Se recomienda el tamizaje en el período antes de la concepción y si no es posible, en los estadios bien tempranos del embarazo (antes de las 10 semanas de amenorrea), ya que el inicio de la terapia de reemplazo con levotiroxina no ha mostrado beneficios sobre el neuro-desarrollo fetal, cuando se inicia tardíamente. Los estudios han demostrado que la determinación de la TSH es el parámetro más sensible

en determinar la disfunción tiroidea en la población general y también en las embarazadas (38). Algunos autores postulan tamizar la población de riesgo, basado en determinados criterios.

Población de riesgo de padecer hipotiroidismo durante el embarazo (39).

- Mujeres con historia de hiper o hipotiroidismo, lobectomía tiroidea o tiroiditis posparto.
- Mujeres con historia familiar de enfermedad tiroidea.
- Mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos (anti-peroxidasa tiroidea, anti-tiroglobulina).
- Mujeres con bocio y/o signos o síntomas sugestivos de hipotiroidismo o hipertiroidismo
- Mujeres diabéticas tipo 1 o con otras enfermedades autoinmunes.
- Mujeres con infertilidad.
- Mujeres con radiación previa de cabeza y cuello.

- Mujeres con historia de abortos o parto prematuro.
- Mujeres con historia de tiroiditis posparto o enfermedad de Graves.
- Mujeres mayores de 30 años.
- Obesidad mórbida (IMC 40 kg/m²).
- Uso de amiodarona, litio o medios de contraste radiográfico.
- Residentes en áreas de moderada a severa insuficiencia de yodo.
- Mujeres con dos o más embarazos previos.

Vaidya et al recientemente reportaron un estudio en el que tamizaron TSH, T4, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa en 1,560 mujeres embarazadas. Encontraron que un 6.2% de las mujeres presentaban concentraciones anormales de TSH durante la gestación temprana, sin tener factores de riesgo para disfunción tiroidea, y, por lo tanto, no hubieran sido reconocidas si solamente se hubiera efectuado un tamizaje para pacientes con factores de riesgo (40). Fukushima et al, reportaron que es importante tamizar a la población femenina embarazada, basado en un programa desarrollado en Sapporo, Japón, a partir del año 1991 y con información disponible para 701,632 mujeres (41).

Debe tenerse presente que ofrecer un tamizaje para hipotiroidismo durante la gestación, implica ofrecer eventualmente tratamiento con levotiroxina, poniendo también en consideración los casos de hipotiroidismo subclínico.

Se han planteado las posibles ventajas y desventajas del tamizaje. Una de las desventajas radicaría en la precocidad con la que debería efectuarse el estudio. Considerando que el desarrollo del cerebro fetal es dependiente de la T4 materna desde la concepción, podría ocurrir que, al momento de la primera consulta prenatal, ya el daño fetal esté establecido. También deben considerarse los costos de la realización de la prueba (42).

Con respecto a las ventajas, la elevada prevalencia de patología tiroidea, así como el alta especificidad de la TSH y T4 libre para detectar hipotiroidismo, derivarían en beneficios, si se instaurase precozmente una terapia con levotiroxina (42).

La realización del tamizaje, en sentido general, ofrece costo-beneficio.

Complicaciones del hipotiroidismo en el embarazo

A) Desenlaces adversos obstétricos

En muchas publicaciones se ha encontrado asociación entre el hipotiroidismo y el incremento de la prevalencia de abortos espontáneos, anemia, pre-eclampsia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta y hemorragia posparto.

B) Desenlaces fetales

Prematuridad, bajo peso al nacer, distrés respiratorio neonatal, retraso motor y psicomotor, muerte fetal o perinatal y retraso del crecimiento intrauterino.

Aunque la tasa de complicaciones asociadas con el hipotiroidismo subclínico es menores que las observadas en el hipotiroidismo manifiesto, existe un aumento de las complicaciones materno-fetales en esta condición, también.

En un estudio retrospectivo, Casey y colaboradores, realizaron escrutinio para hipotiroidismo a 17.298 mujeres antes de las 20 semanas de gestación, e identificaron que las complicaciones de parto pretérmino y desprendimiento de placenta fueron tres veces más altas en mujeres con hipotiroidismo subclínico (concentraciones de TSH entre 2.5 mIU/L a 5 mIU/L en comparación con mujeres que tenían menos de 2.5 mIU/L). (6,1% vs 3.6%, p:0.006) (43).

En un estudio prospectivo de cohorte basado en población realizado en China, 1017 mujeres embarazadas fueron tamizadas antes de las 20 semanas de gestación. Los investigadores mostraron que el hipotiroidismo subclínico (TSH mayor que el percentil 95 y T4 libre entre el 5to y 95 percentiles), fue asociado con incremento del distrés fetal, parto pretérmino y pobre desarrollo de la visión (44).

Karakosta y colaboradores, reportaron un incremento de 4 veces en el riesgo de diabetes gestacional en mujeres con incremento en las concentraciones de TSH y anticuerpos antitiroideos positivos (45). Cleary-Goldman y colaboradores estudiaron 10.990 mujeres embarazadas en el primer y segundo trimestre y demostraron que el hipotiroidismo subclínico materno no fue asociado con un patrón consistente de desenlaces adversos (46). Mannisto y colaboradores también reportaron resultados similares.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO.

La levotiroxina sódica es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo materno.

Es un medicamento seguro y obligatorio en pacientes hipotiroideas.

Las mujeres hipotiroideas que se embarazan requieren dosis de reemplazo mucho mayores que las no embarazadas. Comúnmente es necesario aumentar las dosis de un 30 a un 50 % respecto de la dosis previa al embarazo. También se sugiere agregar dos tabletas semanales a la dosis usual establecida (47). Este aumento se debe a:

- Aumento de las proteínas transportadoras de hormona tiroidea debido al incremento de los niveles de estrógeno.
- Aumento en el volumen de distribución de las hormonas tiroideas (vascular, hepático, unidad feto-placentaria).
- Aumento del transporte y metabolismo de la T4 materna por parte de la placenta.
- Aumento de peso.
- Aumento en la actividad de la desyodasa placentaria.
- Disminución de la absorción gastrointestinal de la levotiroxina, debido a las vitaminas y el hierro prenatal. La hCG y TSH no logran estimular adecuadamente la producción endógena de T4 libre.

El aumento de la dosis debe hacerse, entre las 4 y 6 semanas de gestación. Posteriormente se debe controlar la función tiroidea cada 4 a 6 semanas durante todo el embarazo. Las concentraciones maternas de TSH deben ser mantenidas entre 0.1-2.5 mIU en el primer trimestre, 0.2-3.0 mIU en el segundo trimestre y 0.3-3.0 mIU /L en el tercer trimestre (48).

En contraste con el hipotiroidismo clínico, el hipotiroidismo subclínico no debe ser tratado con una dosis basada en el peso, ya que se corre el riesgo del sobre tratamiento. Es más apropiado iniciar el tratamiento de levotiroxina con una dosis de 25 a 50 mcg por día y re asesorar la función tiroidea después de 2 a 3 semanas (49).

Otros autores, recomiendan iniciar la dosis basada en el peso, según el nivel de TSH de la paciente. Para pacientes con nivel de TSH <1.0 mUI/L, la dosis usada fue de 0.5 mcg/kg de peso; para pacientes con niveles entre 1 y 2 mUI/L, la dosis fue

de 0.75 mcg/kg de peso ,y para pacientes con TSH 2 mUI/L, la dosis fue de 1mcg/kg de peso (50).

Actualmente no existe evidencia fehaciente de los beneficios del tratamiento con levotiroxina para los síntomas asociados con hipofunción tiroidea leve, así como hipotiroidismo subclínico, anticuerpos anti TPO positivos e hipotiroxinemia.

Tras el parto, se debe volver a la dosis de levotiroxina preconcepcional en aquellas gestantes en las que el tratamiento se inició antes del embarazo o reducir en un 25% la dosis de levotiroxina en aquellas que el tratamiento se inició durante la gestación. Algunas mujeres en las cuales la levotiroxina es iniciada durante el embarazo, pueden no requerirla posparto, sobre todo, si son dosis menores de 50 mcg. En estos casos, se puede suspender la levotiroxina y repetir las pruebas tiroideas en 6 semanas.

Cuadro 5. Ajuste de la dosis de Levotiroxina según los niveles de TSH

TSH materna mUI/L	Dosis de Levotiroxina mcg/día
5 a <10	25-50
10 a 20	50-75
>20	75-100

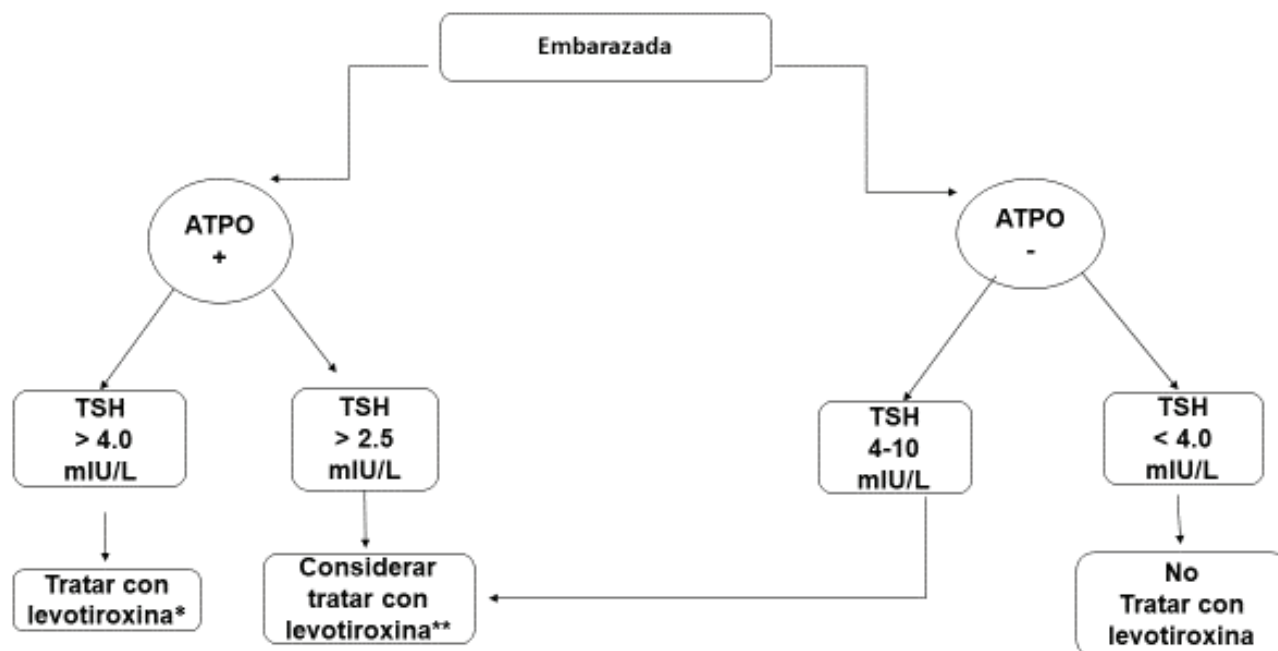
Carney Leo A, Quinlan Jeff D, West Janet. Thyroid Disease in pregnancy. Am Fam Physician 2014;89(4):273-278

Cuadro 6. Recomendaciones para el uso de Levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico en el embarazo.

Anticuerpos anti TPO	Tratamiento con levotiroxina (según el nivel de TSH)	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Positivos	Recomendado si el nivel de TSH está encima del rango específico del embarazo	Recomendación fuerte, evidencia moderada
Positivos	Considerar si >2.5 , pero por debajo del límite superior normal del rango de referencia	Recomendación débil, evidencia moderada
Negativos	Recomendado si está >10 mIU/L	Recomendación fuerte, baja evidencia
Negativos	Considerar si es <10 mIU/L, pero por encima del límite superior normal del rango de referencia .	Recomendación débil, baja evidencia

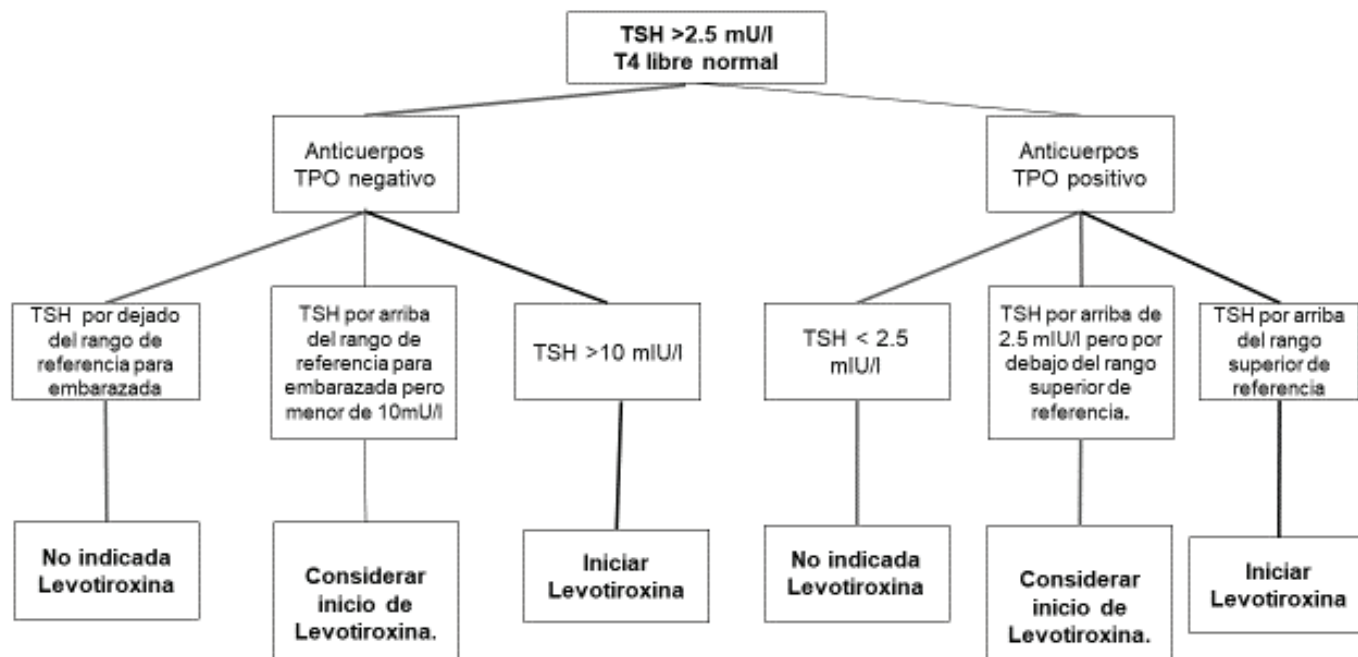
Cooper DS, Pearce EN. N Engl J Med 2017;376:876-877

Gráfico 1. Algoritmo para el tratamiento del Hipotiroidismo en el embarazo.



*Recomendación fuerte ** Recomendación débil.

Guías de la Asociación Americana de Tiroides 2017 (ATA 2017).



Leng O, Razvi S. Exp Rev Endocrinol Metab 2020;Epub ahead of print

TIROIDITIS POSPARTO

Es una condición que se puede presentar en aproximadamente 10% de las mujeres en el primer año luego del parto o embarazo. Se encuentra asociada con la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva, especialmente en el primer trimestre de la gestación, sobre todo, de anticuerpos anti TPO.

Esta enfermedad tiroidea se desarrolla entre las semanas 13 a 19 posparto.

Se ha descrito que el 50% de las pacientes con T4L y TSH normales durante el embarazo, pero con antiTPO positivos, durante el primer trimestre, desarrolla enfermedad tiroidea posparto (51).

En la mitad de los casos se produce hipotiroidismo permanente. La fase inicial de hipertiroidismo tiende a ser transitoria, pero muy sintomática. El tratamiento es en base a beta bloqueadores (46).

No se usan inhibidores de síntesis, ya que el mecanismo subyacente es destrucción de folículos tiroideos, no aumento en la formación de hormonas tiroideas.

El 40 a 60% de las pacientes con anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea positivos al inicio del embarazo desarrollan tiroiditis posparto. El riesgo de disfunción tiroidea posparto en pacientes con anticuerpos antiperoxidasa negativos es de 10 a 100 veces menor que las pacientes con anticuerpos positivos (47).

Si bien un gran porcentaje de casos evidencia una disfunción tiroidea transitoria, aproximadamente el 20 a 30 % desarrolla hipotiroidismo permanente. A su vez, el seguimiento a largo plazo de mujeres con disfunción transitoria, muestra que un 50% tiene recaída a los 7 años, esto es, el establecimiento definitivo de un estado hipotiroideo (46).

En las pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la probabilidad de tiroiditis posparto es mucho mayor. En estas pacientes, la probabilidad puede ser de aproximadamente 18 a 25 %. Por ello, debe también cuantificarse la TSH a los 3 y 6 meses posparto (47).

CONCLUSIONES

El embarazo es un momento crítico en la vida de una mujer en su núcleo familiar y social. También es un momento que requiere de los mejores cuidados por parte del personal de salud. El extenso cuerpo de evidencia existente respalda una asociación del hipotiroidismo subclínico y clínico durante el embarazo con múltiples resultados adversos maternos y neonatales, pero hay escasez de evidencia sobre el valor de la terapia con levotiroxina para mitigar esta asociación.

Estudios recientes han indicado que el hipotiroidismo clínico y el subclínico son frecuentes en la población general, y pueden presentarse durante el embarazo.

Durante muchos años se relacionó la disfunción tiroidea con aumento de peso y síntomas clásicos como cansancio, piel seca, reflejos lentos, caída del cabello.

Con el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio más sensibles y el uso del ultrasonido, se ha podido establecer que un porcentaje importante de mujeres sufre enfermedad tiroidea autoinmune, sin mayor sintomatología, o bien en etapas iniciales sin disfunción (52).

Tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico y la enfermedad autoinmune sin disfunción tiroidea, se pueden asociar con complicaciones maternas y fetales en pacientes no tratadas.

Existe controversia sobre la necesidad o no del tamizaje de las pacientes previo al embarazo durante el curso del mismo por aspectos de tipo económico. No obstante, algunos autores son enfáticos en la necesidad de incluir las pruebas tiroideas y la determinación de anticuerpos dentro de la evaluación de la mujer embarazada. Un abordaje basado sólo en factores de riesgo, puede no detectar el 30 % de los casos con hipotiroidismo.

La realidad respecto a la disponibilidad de pruebas tiroideas y el acceso a ellas por parte de los pacientes es distinta para cada país (54).

Idealmente toda mujer debe tener determinación de pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos antes del embarazo (55).

Si el nivel de TSH es igual que o mayor a 2.5 mUI/L y/o los anticuerpos antitiroideos son positivos, la mujer debe ser valorada por un endocrinólogo.

Las pacientes hipotiroideas compensadas que se embaracen, deben ser valoradas para aumentar la dosis de levotiroxina inmediatamente, especialmente durante el primer trimestre.

Los médicos y las pacientes deben participar activamente en la toma de decisiones

en conjunto, mientras esperamos los resultados de los ensayos de eficacia que están en curso, para verificar la importancia de la terapia con levotiroxina en mujeres de alto riesgo.

Las guías de las diferentes sociedades coinciden en la importancia de la evaluación de la función tiroidea con la determinación de TSH, como el parámetro más robusto, a realizarse en el primer trimestre del embarazo.

El hipotiroidismo subclínico y los anticuerpos antitiroideos positivos están presentes en un gran número de mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios basados en población, aún son controversiales. Al momento actual el tratamiento del hipotiroidismo subclínico o mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos y sus posibles beneficios en la madre y en el recién nacido, permanecen como una pregunta abierta hasta que tengamos los resultados de largos estudios, randomizados y controlados.

Referencias bibliográficas

1. Spyridoula Maraka, Naykky M. Singh Ospina, Derek T. O'Keefe, Ana E. Espinosa De Ycaza, Michael R. Gionfriddo et al. *Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid* 2016;26:580-584.
2. Weiping Teng, Zhongyan Shan, Komal Patil-Sisodia, David S Cooper. *Hypothyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:228-237
3. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. *Maternal Thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. J Med Screen* 2010;7:127-130
4. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. *National status of testing for hypothyroidism during the pregnancy and postpartum. J*

- Clin Endocrinol Metab* 2012;97:77-784
5. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014;349:g4929.
 6. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal Thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in Chin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234-3241
 7. RP. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4382-4390.
 8. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham, FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012; 119:983-988.
 9. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Han C, Wang X, Liu X, Fan Y, Bao S, Teng W. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642-1649.
 10. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1129-1135.
 11. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A. Thyroid dysfunction and antibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1084-1094.
 12. Chan S, Boalaert. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *J Clin Endocrinol* 2015; 82:313-326.
 13. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
 14. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2016; 4:35-43.
 15. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 260e1-260e6.
 16. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (the Therapy) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3234-3241.
 17. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Lauberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11):4373-4381.
 18. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and the management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081-1125.
 19. Juan R Cassola, Ivan Gil Jimenez. Embriología y ectopias tiroideas. *Gland Tir Paratir* 2008 ;(17):22-27
 20. Frances A Wier, Cindy L Farley. Clinical Controversies in screening women for Thyroid disorders during pregnancy. *Midwifery Women's Health* 2006;51(3):152-158
 21. C Smallridge, P. W Ladenson. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86 :2349-2353.
 22. Negro R, Schwartz A, Gismondi E, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. 2010 Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: E44-48.
 23. Martínez María, Sodevila Berta, Lucas Anna, Velasco Inés, Vila Lluís, Puig-Domingo, Manuel. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2018;65(2):107-113.
 24. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 2014 ;221: R87-103
 25. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract* 2014; 20:589-96
 26. Casey BM. The debate on thyroid screening during pregnancy continues. *Gynecol* 2014; 124:8-9
 27. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal Thyroid Function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
 28. Soldin OP, Chung SH, Colie C. The use of TSH in determining Thyroid disease: How does it impact the practice of medicine in pregnancy? *J Thyroid Res* 2013; 2013:148-157.
 29. Morreale de Escobar Obregon, Obregon MJ, Escobar del Rey.

- Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 supl. 3: U 25-37.
30. Kahric-janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; 17:303-11
 31. Bernardi LA, Scoccia B. The effects of maternal thyroid hormone function on early pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25:267-73
 32. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105:239-245
 33. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:267. e1-7.
 34. Negro Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism And thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract* 2014; 20:597-607
 35. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees Antenatal thyroid screening and childhood cognitive Function. *N Engl J Med* 2012 ;366:493-501.
 36. Krasas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31:702-55.
 37. Williams, GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinology* 2008; 20:784-94.
 38. Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Front Cell Neurosci* 2014 28; 8:254.
 39. Aller Granda J, Rabal Artal A. Thyrotropin reference values in the first trimester of pregnancy. *Endocrinol Nutr* 2013; 60:405-6.
 40. Díaz-Soto G, Largo E, Alvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Reference values and universal screening of thyroid dysfunction in pregnant women. *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 6.
 41. Brian M. Casey, Kenneth J. Leveno, "Thyroid Disease in Pregnancy". *Obstet Gynecol* 2006; 180:1283-92.
 42. D Glinoe, M Riahi, JP Grun, J Kindhearted. "Risk of Subclinical Hypothyroidism in Pregnant Women with Asymptomatic Autoimmune Thyroid Disorders". *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ;79:197-204.
 43. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422-5.
 44. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-7.
 45. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349-53.
 46. Casey, Brian M. Dashe, Jodi S. Wells, C Edward McIntire, Donald Byrd, William Leveno, Kenneth J. Cunningham, F Gary. *Obstetrics et Gynecology* 2005;105(2):239-245.
 47. Bijay Vaidya, Sony Anthony, Mary Bilous, Beverly Shields, Jhon Drury, Stewart Hutchison and Rudy Bilous. "Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-risk Case Finding?". *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:203-207.
 48. Gabriela Morreale, María Jesús Obregón, Francisco Escobar. "Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia?". *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3975-3987.
 49. Hossein Gharib, R. Michael Tuttle, H. Fish, Peter A. Singer, Michael T. McDermott. "Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society". *Endocr Pract* 2004;10(6) :497-501.
 50. Dahlberg PA, Jansson R. Different etiologies in post-partum thyroiditis? *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104:195-200.
 51. Freeman R, Rosen H, Thyssen B. Incidence of thyroid dysfunction in an unselected postpartum population. *Arch Intern Med* 1996;146: 1361-1364.
 52. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;58:681-687.
 53. Lervang HH, Pryds O, Ostergaard Kristensen HP. Thyroid dysfunction after delivery: incidence and clinical course. *Acta Med Scand* 1987; 222:369-374.
 54. Tada H, Hidaka Y, Izumi Y, Tkano T, Nakata Y, Tatsumi K, Amino N. A preventive trial of short-term immunosuppressive therapy in postpartum thyroid dysfunction. *Int J Endocrinol Metab* 2003; 20:48-54.

55. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green. A Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:10-16.

Microcarcinoma papilar de la tiroides

Carlos José Alvayero

Endocrinólogo

El Salvador

Email: carlos@alvayero.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en el mundo entero. En los Estados Unidos la incidencia del cáncer de tiroides se ha triplicado en las últimas 3 décadas pasando de 4.9 a 14.7 por 100,000 personas en el 2011 (1). El incremento ha sido principalmente causado por el cáncer papilar, particularmente por aquellos tumores de tamaño menor de 1 cm también llamados microcarcinomas papilares de la tiroides (2). La mayoría de estos tumores no son palpables y son identificados ya sea a través de un examen patológico en una glándula extirpada por una condición benigna o por estudios de imagen como ultrasonido o tomografía computarizada de cuello realizados para evaluar otras patologías. Otros aspectos que han llevado al incremento en la detección del microcarcinoma papilar de la tiroides son el incremento en la habilidad para tomar biopsias en nódulos muy pequeños por el uso de la aspiración con aguja fina guiada con ultrasonido; y un mayor escrutinio histológico de los especímenes tiroideos obtenidos en cirugía por patología tiroidea benigna, seccionando y examinando la glándula tiroidea completa (3).

Epidemiología

Los hallazgos en estudios de autopsias muestran que los microcarcinomas papilares de la tiroides están presentes en el 5-36% de la población (4). En un meta-análisis que incluyen 989 autopsias en 15 estudios, la prevalencia fue de 11.5% (5). La prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides es más alta en personas mayores de 40 años que en las menores de esta edad y no se relaciona con la ingesta de yodo ni con el sexo.

Aunque el cáncer de tiroides clínico es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, la prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides en autopsias no difiere entre hombres y mujeres (5).

Debido a la alta frecuencia del microcarcinoma papilar de tiroides en estudios de autopsia y el incremento en la incidencia de las formas clínicas, hay una preocupación acerca del sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento de lesiones que no causarían daño si no fueran tratadas. Para minimizar este problema un grupo de trabajo sugirió el cambio en la terminología con el uso del término: "lesiones indolentes de origen epitelial" en lugar de cáncer (6).

Mortalidad

La mortalidad relacionada al microcarcinoma papilar de tiroides es muy baja, alcanzando hasta un 0.3% en series clínicas que incluyeron pacientes con adenopatías cervicales palpables y metástasis a distancia en la presentación inicial (3). Además, en ausencia de tratamiento, ninguna muerte ha sido atribuida por cáncer tiroideo en pacientes que tuvieron vigilancia activa (7). No hay exceso de mortalidad causado por el microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes que no tienen adenopatías ni metástasis a distancia.

Riesgo de recurrencia

En series con más de 250 pacientes, las recurrencias clínicas ocurrieron en 1-5% de pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (3). Cuando los pacientes con adenopatías palpables fueron excluidos, la tasa de recurrencia disminuyó a

menos del 1% (8). En un meta-análisis se reporta una tasa de recurrencia de 0.5% (4 de 854) en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides incidental (diagnosticado en estudios histológicos de tiroides después de una cirugía por patología benigna), comparado con 7.9% de recurrencia en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides no incidental (diagnosticado antes de la cirugía); sin embargo los microcarcinomas no incidentales incluyeron tumores diagnosticados en imágenes realizadas por razones no tiroideas y aquellos diagnosticados debido a adenopatías metastásicas clínicas, una entidad clínicamente distinta (9).

En una serie de 1,066 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, el incremento en el riesgo de adenopatías metastásicas locoregionales al diagnóstico estuvo significativamente asociado a sexo masculino, edad menor de 45 años, lesiones multifocales, extensión extra tiroidea y tumores de mayor tamaño (>6 mm) (10). Además la probabilidad de afectación de ganglios linfáticos cervicales laterales estuvo asociado con extensión extra tiroidea, lesiones multifocales, afectación de ganglios del compartimento central y localización del tumor en el tercio superior del lóbulo tiroideo.

La extensión microscópica extra-tiroidea, la localización sub-capsular del tumor primario y la enfermedad multifocal han sido asociados con un alto riesgo de recurrencia y metástasis locoregionales al momento del diagnóstico en algunos estudios (38,39)

En un meta-análisis reciente las recurrencias clínicas estuvieron asociadas con tumores multifocales, metástasis locoregionales al momento del diagnóstico y edad más joven, pero no estuvieron asociadas con sexo, tamaño del tumor primario o extensión extra tiroidea (11).

Se han analizado potenciales factores pronóstico histológicos y biológicos. La reacción estromal desmoplástica está asociada con metástasis a ganglios linfáticos y características histológicas invasivas como infiltración peri-tumoral e invasión vascular (12). Además, un patrón de crecimiento infiltrativo del tumor primario y fibrosis asociada al tumor están significativamente asociados con adenopatías metastásicas locoregionales al momento del diagnóstico (13).

La mutaciones BRAF están presentes en el 30-67% de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (14) y están

asociadas con metástasis locoregionales, extensión extra tiroidea y un incremento en el estadio de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) al momento del diagnóstico. En un meta análisis de datos de 2,247 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, un incremento en el riesgo de recurrencia fue reportado en aquellos con mutación BRAF (OR 2.09 [95% CI 1.31-3.33]; p= 0.002) (15).

Indicaciones para biopsia por aspiración con aguja fina

Los nódulos tiroideos menores de 1 cm que son altamente sospechosos de ser microcarcinomas papilares en base a los hallazgos del ultrasonido y que se les debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina, son aquellos en los cuales si la malignidad es confirmada se preferirá la cirugía a la vigilancia activa debido a características ultrasonográficas de alto riesgo de recurrencia (Ej: nódulos con presencia de adenopatías cervicales metastásicas, extensión extra tiroidea o focos múltiples).

Adicionalmente, nódulos menores de 1 cm en localización subcapsular deben ser considerados para biopsia debido a que progresiones menores pueden estar asociadas con complicaciones.

En general se recomienda que nódulos tiroideos menores de 1 cm no deben ser sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina, recomendación fuerte con moderada calidad de evidencia en la guías de la Asociación Americana de Tiroides de 2015 (16). Sin embargo la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en sus guías de diagnóstico y manejo de nódulo tiroideo recomiendan la realización de biopsia por aspiración con aguja fina para aquellos nódulos entre 5-10 mm en su diámetro mayor que tengan características de alto riesgo de malignidad (17).

TRATAMIENTO INICIAL

Cirugía

La cirugía es el tratamiento estándar para pacientes con adenopatías metastásicas clínicas. En la mayoría de los casos la adenopatías clínicas están localizadas en el compartimento lateral, por lo que la tiroidectomía total con disección central y lateral está recomendada, debido a que las metás-

tasis laterales están presentes en el 83% de los pacientes con microcarcinoma papilar y las metástasis cervicales centrales en el 96% (8, 16). Debido que los efectos de la disección del cuello en la sobrevida no han sido claramente demostrados y dada la morbilidad de la cirugía, incluso en centros de alto volumen, la extensión de la disección central del cuello profiláctica hecha en conjunto con la disección lateral del cuello terapéutica sigue siendo controversial.

El riesgo de recurrencia es similar con lobectomía o tiroidectomía total en microcarcinoma papilar de tiroides unifocal sin extensión extra tiroidea y sin adenopatías cervicales. La principal ventaja de la lobectomía es que no conlleva riesgo de hipocalcemia permanente en comparación con la tiroidectomía total (18).

En vista de estos datos, la lobectomía sola es un tratamiento suficiente para el microcarcinoma papilar unifocal, intratiroideo y sin adenopatías cervicales, en ausencia de radiación previa a cabeza y cuello, carcinoma tiroideo familiar y anomalías del lóbulo tiroideo contralateral. Además, después de la lobectomía no todos los pacientes necesitarán tratamiento con levotiroxina, ya que el hipotiroidismo ocurre sólo en un 22% de los casos (19). El inconveniente es que el seguimiento de los pacientes podría ser más simple después de la tiroidectomía total comparado con la lobectomía. Sin embargo datos recientes muestran que las concentraciones de tiroglobulina sérica pueden ser fácilmente utilizadas para evaluar la respuesta de los pacientes después de la lobectomía (20).

Yodo radioactivo

La pregunta si utilizar ablación con yodo radioactivo en pacientes con microcarcinoma papilar sólo concierne para los pacientes a quienes se les realiza tiroidectomía total. En pacientes con microcarcinoma papilar unifocal sin adenopatías metastásicas, no hay indicación para la ablación post operatoria como lo indican las guías de la ATA 2015 (16) y las guías europeas de 2006 (21). En pacientes con tumores multifocales, un factor de riesgo de recurrencia, las guías de la ATA no recomiendan ablación rutinaria con yodo radioactivo. Finalmente, pacientes con extensión extra-tiroidea de microcarcinoma papilar, el papel de la ablación con yodo radioac-

tivo es controversial y el beneficio de este tratamiento en la sobrevida libre de recurrencia no ha sido demostrado.

Seguimiento

La frecuencia del seguimiento del microcarcinoma papilar de tiroides tiene que ser adaptada al curso indolente de la enfermedad y al bajo riesgo de recurrencia. La recurrencia puede ser diagnosticada por la medición de la concentración de tiroglobulina y ultrasonido de tiroides.

Después de una tiroidectomía total sin administración de yodo radioactivo la concentración de tiroglobulina depende del tejido tiroideo residual dejado por el cirujano. En manos experimentadas, la concentración de tiroglobulina sérica se espera que sea menor de 1 ng/ml en el 96% de los pacientes y menor de 2 ng/ml en todos los pacientes después de una tiroidectomía total (22). Los anticuerpos anti-tiroglobulina, inicialmente presentes en el 10-20% de los pacientes, se espera que disminuyan espontáneamente. Después de una lobectomía, la concentración de tiroglobulina, y la tendencia en las concentraciones de la tiroglobulina y los anticuerpos anti-tiroglobulina en el tiempo, pueden ser tomados en consideración para definir una respuesta excelente, con un valor menor de 30 ng/ml como punto de corte para la concentración de tiroglobulina (20).

La pregunta pendiente es la frecuencia con que estos exámenes deben de ser hechos. Los pacientes tratados con lobectomía deben ser seguidos con medición de tiroglobulina sérica y ultrasonido de cuello cada año. Pacientes de riesgo bajo o intermedio a quienes se les realizó tiroidectomía total, con o sin ablación subsecuente con yodo radioactivo, se les debe realizar medición de tiroglobulina sérica y ultrasonido de cuello un año después del tratamiento inicial (16). Si no se detecta evidencia de enfermedad en este momento, los pacientes pueden ser seguidos con seguridad con evaluación clínica y medición de tiroglobulina sin estimulación de TSH. Estos pacientes deben evitar la realización rutinaria de ultrasonido de cuello a menos que los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina se eleven o que los niveles de tiroglobulina no estimulada excedan 1 ng/ml (23). En los pacientes con alto riesgo de recurrencia o en quienes la respuesta al tratamiento no ha sido excelente deben ser seguidos con TSH

sérica, tiroglobulina, anticuerpos anti-tiroglobulina y ultrasonido de cuello cada 6 a 12 meses, mientras los casos de enfermedad estructural persistente/recurrente deben ser tratados y seguidos con herramientas y frecuencia dependiendo de la carga de la enfermedad, la localización anatómica y la tasa de progresión (24).

Vigilancia activa como alternativa a la cirugía

La vigilancia activa es una nueva estrategia de manejo en oncología tanto para médicos como para pacientes. Por lo tanto ambos deben estar pendientes y ser educados acerca de este enfoque, y los médicos necesitan ganar experiencia en esto ya que los pacientes son fuertemente influenciados por los médicos en sus decisiones.

Los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides quienes cumplen con los siguientes criterios son buenos candidatos para la vigilancia activa: tumores de 1 cm o menos, confinados al parénquima tiroideo, no adyacentes a la cápsula tiroidea, o en ausencia de adenopatías cervicales anormales o parálisis del nervio recurrente.

Aunque la vigilancia activa es una excelente estrategia, esta no puede ser aplicada a todos los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides. Las contraindicaciones para la vigilancia activa pueden ser divididas en 2 categorías: una categoría es la presencia de características de alto riesgo como adenopatías metastásicas clínicas, metástasis a distancia al momento del diagnóstico (muy raras), parálisis de las cuerdas vocales debido a invasión del nervio laríngeo recurrente o alto grado de malignidad en la citología. La otra categoría es por características que representan una vigilancia activa inadecuada como en casos de microcarcinomas papilares adheridos a la tráquea o localizados en el trayecto del nervio laríngeo recurrente (Tabla 1)(25).

Muchos otros factores pueden afectar la decisión a favor o en contra de la vigilancia activa. Estos factores incluyen: características de los pacientes como la edad, historia familiar de cáncer de tiroides, apego con el seguimiento, deseo de diferir una cirugía inmediata, y características del equipo multidisciplinario como la experiencia del médico tratando el cáncer de tiroides y la calidad del ultrasonografista de cuello (26).

Los protocolos de vigilancia activa requieren la realización de ultrasonido de cuello cada 6 meses hasta que la estabilidad es documentada (usualmente después de 2 años de ultrasonido de cuello seriados sin evidencia de progresión). Luego, la frecuencia del ultrasonido de cuello es reducida a cada 1 o 2 años o más (26).

La cirugía es recomendada para pacientes que muestren progresión, ya sea incremento de dimensión, crecimiento hacia la superficie dorsal de la glándula tiroides o estructuras adyacentes, o la aparición de adenopatías metastásicas, o en caso que el paciente lo prefiera (27). Un incremento ≥ 3 mm en el diámetro máximo de un microcarcinoma papilar sobre el basal es considerado crecimiento tumoral.

Los datos de la literatura reportan que el crecimiento de los microcarcinomas papilares de bajo riesgo de 3 mm o más en el diámetro se dará en los primeros 5 años de la vigilancia activa y que el incremento en el tamaño del tumor es más probable en pacientes más jóvenes (28-29). A las adenopatías sospechosas se les debe realizar citología por aspiración con aguja fina y medición de tiroglobulina en el lavado de la aguja para confirmar la adenopatía metastásica. En este caso, se debe realizar tiroidectomía total con disección ganglionar terapéutica (30).

La necesidad de la supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con vigilancia activa es motivo de debate, especialmente entre pacientes jóvenes.

Tabla 1. Contraindicaciones para la vigilancia activa del microcarcinoma papilar de tiroides (25).

Categorías	Contraindicaciones
Características de alto riesgo	1. Presencia de adenopatías metastásicas clínicas y/o metástasis a distancia al momento del diagnóstico 2. Signos o síntomas de invasión al nervio laríngeo recurrente o tráquea 3. Alto grado de malignidad en la citología (variedad células altas y carcinoma pobremente diferenciado)
Características que hacen la vigilancia activa inadecuada	1. Tumores adheridos a la tráquea 2. Tumores localizados en el trayecto del nervio laríngeo recurrente

Resultados en pacientes bajo vigilancia activa.

El primer estudio que evaluó la vigilancia activa fue realizado en el hospital Kuma en Japón, y mostró que más del 70% de los microcarcinomas papilares de tiroides no crecieron o mostraron aparición de adenopatías metastásicas (31). En el segundo reporte en 2010, los mismos autores realizaron un análisis de secuencia de tiempo y encontraron que la tasa de crecimiento a 5 y 10 años fue de 6.4% y 15.9% y la tasa de adenopatías metastásicas a 5 y 10 años fue de 1.5% y 3.4% respectivamente (32).

La tasa de crecimiento ≥ 3 mm significativamente disminuyó con el avance de la edad: la tasa a 5 y 10 años fue de 9.1% y 12.1% para pacientes < 40 años, 5.0% y 9.1% para pacientes de 40-59 años, y 4.0% y 4.1% para pacientes ≥ 60 años, respectivamente. Similarmente, las tasas de aparición de adenopatías metastásicas estuvieron inversamente relacionadas a la edad del paciente: la tasa a 5 y 10 años fue 5.2% y 16.1% para pacientes < 40 años, 1.4% y 2.3% para pacientes de 40-59 años, y 0.5% y 0.5% para pacientes ≥ 60 años, respectivamente. En el análisis multivariado, sólo la edad (< 40 años) predijo la progresión de manera independiente, mientras que la multiplicidad y la historia familiar de carcinoma diferenciado de tiroides no, indicando que es apropiado incluir pacientes con una multiplicidad de microcarcinomas papilares y con historia familiar de carcinoma diferenciado de tiroides a vigilancia activa (33).

Comparación de incidencia de eventos desfavorables: Cirugía inmediata vs vigilancia activa

Oda y colaboradores (34) investigaron y compararon la incidencia de eventos desfavorables entre pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides a quienes se les realizó cirugía inmediata y quienes pasaron a vigilancia activa. El grupo de cirugía inmediata tuvo una incidencia significativamente más alta de parálisis de cuerdas vocales transitoria (4.1% vs 0.6%, $p < 0.0001$), hipoparatiroidismo transitorio (16.7% vs 2.8%, $p < 0.0001$), e hipoparatiroidismo permanente (1.6% vs 0.08%, $p < 0.0001$). Dos pacientes (0.2%) en el grupo de cirugía inmediata desarrolló parálisis de cuerdas vocales permanente, mientras que ninguno en el grupo de vigilancia activa. Por tanto, la vigilancia activa está recomen-

dada sobre la cirugía en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides (35).

Conclusiones

El microcarcinoma papilar de tiroides es generalmente una enfermedad indolente y la mayoría o no crece o crece muy lentamente. Debido al aumento en la frecuencia del diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides el manejo de estos tumores se ha vuelto un tema de importancia clínica. Un enfoque de manejo con vigilancia activa parece ser una alternativa segura y efectiva a la cirugía inmediata en pacientes seleccionados en centros especializados. Las características principales de los candidatos ideales para la vigilancia activa incluye edad mayor de 60 años, nódulos unifocales con márgenes bien definidos, tumores localizados no adyacentes a la cápsula tiroidea, sin signos ultrasonográficos de extensión extra-tiroidea, sin ganglios linfáticos involucrados, y en pacientes con apego a la estrategia de vigilancia activa y disponibilidad para realizarse ultrasonido de tiroides cada 6 meses. También se ha sugerido que los pacientes pueden llevarse a tratamiento con cirugía después de la detección de progresión de la enfermedad o si el paciente cambia de opinión en relación a la vigilancia activa, debido que la cirugía diferida está asociada con excelentes resultados y sobrevida. Mientras un subgrupo de pacientes con microcarcinoma papilar de muy bajo riesgo ha sido ya identificado, el perfil de mutación de los microcarcinomas papilares puede ofrecer alguna visión de futuro. La prueba de BRAF puede ser capaz de identificar aquellos tumores indolentes (BRAF tipo silvestre) que puede ser manejado conservadoramente (36). Además, estudios adicionales son necesarios para identificar factores específicos de riesgo que podrían favorecer abordaje individualizado (cirugía vs vigilancia activa) para pacientes con microcarcinoma papilar y definir importantes consideraciones de manejo en relación al seguimiento en la vigilancia activa, tales como: frecuencia de evaluaciones con ultrasonido requeridas en el seguimiento, objetivos óptimos de TSH, papel potencial de la tiroglobulina sérica en el seguimiento, e indicaciones específicas para la intervención quirúrgica (37).

Referencias bibliográficas

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:317.
2. Davies L, Morris LG, Haymart M, et al, on behalf of the AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review : the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2016;21:686–96.
3. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The impact of subclinical disease and mechanism of detection on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in Olmsted County, Minnesota during 1935 through 2012. *Thyroid* 2015;25:999–1007.
4. Leboulleux S, Tuttle M, Pacini F. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:933–942.
5. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 676–679.
6. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol* 2014;15:e234–e242.
7. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2016;40:516–522.
8. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399–407.
9. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2834–2843.
10. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 1250–1257.
11. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 659–673.
12. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology* 2011;58:919–924.
13. Chung YJ, Lee JS, Park SY, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2013;62: 578–588.
14. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63:1454–1457.
15. Chen Y, Sadow PM, Suh H, et al. BRAFV600E is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:248–255.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133.
17. Hossein Gharib JRG, Mack Harrell R. American Association of Clinical Endocrinologists, American Collage of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical pratctice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:1–60
18. Hartl DM, Schlumberger M. Extent of thyroidectomy and incidence of morbidity: risk-appropriate treatment. In: Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW, eds. *Thyroid surgery: preventing and managing complications*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013:19–32.
19. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2243–2255.
20. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer patients treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2692–2700.
21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, et al.

- European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
22. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* 2013;169:689–693.
 23. Grani G, Ramundo V, Falcone R, et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4981–4989.
 24. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:538–551.
 25. Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019;48:215–226.
 26. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid* 2016; 26:144–149.
 27. Haser GC, Tuttle RM, Su HK, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system. *Endocr Pract* 2016;22:602–611.
 28. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143:1015–1020.
 29. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:307–315.
 30. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2018;28:23–31.
 31. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381–387.
 32. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34:28–35.
 33. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24:27–34.
 34. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid* 2016;26:150–155.
 35. to Y, Miyauchi A. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas in Japan and other countries: a review. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2020;15:5–12.
 36. Tallini G, de Biase D, Durante C, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study. *Mod Pathol* 2015;28:1343–1359.
 37. Ramundo V, Sponziello M, Falcone R, et al. Low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management toward a more conservative approach. *J Surg Oncol* 2020;121:958–963.
 38. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012;167:267–275.
 39. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2834–2843.

Terapia combinada de estatinas con otros fármacos que aumentan la expresión de los receptores para las LDL en el manejo de la dislipidemia diabética

Dr. Yulino Castillo, MMD

Jefe del Departamento de Endocrinología y coordinador de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición (RENAEN), Hospital Dr. Salvador B. Gautier.
y.castillo@claro.net.do

Si existe una concentración de lipoproteínas aterogénicas persistentemente elevada a pesar de la terapia de alta intensidad con una estatina, las opciones terapéuticas son las siguientes (1-6):

- 1) Agregar ezetimiba.
- 2) Agregar una resina secuestradora de ácidos biliares (colestiramina, colestipol o colesevelam).
- 3) Agregar un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), como alirocumab o evolocumab.

De estas opciones, no se dispone de evidencia de reducción de eventos cardiovasculares con la combinación de una estatina y una resina secuestradora de ácidos biliares.

Mecanismo de acción de las estatinas y de los agentes reductores de colesterol que se usan en combinación

Las estatinas, al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa y por tanto la biosíntesis de colesterol, inducen una depleción intracelular de esteroides en los hepatocitos. En respuesta a este efecto, el factor de transcripción SREBP2 (*sterol regulatory*

element-binding protein 2) es activado e induce la expresión de los receptores para las lipoproteínas de baja densidad o LDL (LDL-R) y la subsiguiente reducción del colesterol de LDL (C-LDL). Las estatinas también pueden afectar el *pool* intracelular de isoprenoides (farnesyl-PP y geranylgeranyl-PP) y la prenilación de proteínas ofertando por tanto efectos pleiotrópicos adicionales, como actividad anti-inflamatoria y antioxidante (7). El SREBP2 transcribe también para la PCSK9 lo cual parcialmente contrarresta el efecto de las estatinas sobre el C-LDL al inducir la degradación de los LDL-R (7).

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen el C-LDL al estimular la síntesis de bilis y reducir la absorción intestinal de lípidos, con lo que el C-LDL es reducido por 15-20% con estos compuestos (8). Hay un estudio de prevención primaria que muestra un efecto benéfico de la colestiramina sobre desenlaces de enfermedad coronaria (9). Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de desenlaces cardiovasculares con estos medicamentos después de la introducción de las estatinas.

El ezetimibe es el único inhibidor de la absorción intestinal de colesterol clínicamente disponible. Sin embargo los fitosteroides también inhiben la absorción de colesterol

(8). El ezetimibe actúa inhibiendo la absorción de colesterol dietario y biliar en el intestino delgado. Este efecto es mediado por bloqueo de la proteína NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1 protein*), la cual es un componente crucial en la absorción de colesterol (5, 10). La inhibición de la NPC1L1 limita la absorción de colesterol, lo cual reduce la entrega de colesterol de los quilomicrones al hígado, reduciéndose los depósitos hepáticos de colesterol; esto aumenta la expresión de los LDL-R (como es visto con el tratamiento con estatinas y con inhibidores de la PCSK9) y por tanto aumenta la captación hepática de LDL, reduciéndose el C-LDL del plasma (5, 7-8). Siguiendo su administración oral, el ezetimibe es rápidamente glucuronidado en los intestinos, y el glucurónido experimenta recirculación enterohepática lo cual explica su larga duración de acción, de unas 22 horas (7). El ezetimibe y su glucurónido activo se localizan en el borde en cepillo del intestino delgado y es allí donde inhiben el transportador de esteroides NPC1L1 (5). Ezetimibe no interactúa con las estatinas y su acción tiene un efecto aditivo al de las estatinas en la reducción de los niveles plasmáticos de C-LDL (7). Así, la adición de 10 mg diarios de ezetimibe a la terapia con una estatina lleva a una sustancial reducción adicional en los niveles de C-LDL del orden del 20-25% (7-8), comparado con la reducción usual de un 6% obtenida al duplicar la dosis de una estatina (7).

La enzima PCSK9 induce la degradación de los LDL-R hepáticos, por lo que representa un blanco farmacológico fundamental para el tratamiento de la hipercolesterolemia (5). La unión de la PCSK9 al LDL-R lleva a degradación lisosomal de este receptor en el hígado después de la internalización hacia el hepatocito en lugar de ser reciclado y transportado de vuelta a la membrana plasmática (10). Por la inhibición de la PCSK9 con los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab, se reduce la degradación lisosomal de los LDL-R y por lo tanto aumenta su expresión sobre la membrana plasmática. Esto lleva a una reducción de las LDL circulantes (10). Los inhibidores de la PCSK9 son una alternativa si las estatinas no son toleradas por los pacientes debido a efectos secundarios adversos. Los inhibidores de la PCSK9 tienen los siguientes efectos sobre el perfil lipídico (10):

- 1) Reducen las LDL en plasma por alrededor de un 65% comparados con placebo y aproximadamente en un 34% comparados con la terapia con estatinas.
- 2) Cuando se añaden a una terapia ya existente con una estatina, reducen las LDL en plasma en alrededor de un 70% comparados con placebo y aproximadamente en un 30% comparados con ezetimibe adicional.
- 3) Reducen la Lp(a) en un 25-30%.
- 4) Reducen los triglicéridos en un 17%.
- 5) Aumentan las HDL en un 7%.

La adición de ezetimibe a la terapia con estatinas reduce eventos cardiovasculares

El Estudio IMPROVE-IT mostró que la combinación de simvastatina y ezetimibe redujo eventos cardiovasculares en comparación con simvastatina y placebo (11). Se estudiaron 18,144 pacientes estabilizados luego de un síndrome coronario agudo con una evolución igual o menor de 10 días y con C-LDL de 50 a 125 mg/dl o de 50-100 mg/dl si estaban en tratamiento hipolipemiante previamente. Todos recibieron tratamiento médico e intervencional estándar. Fueron divididos de manera aleatoria en dos grupos: 9,077 pacientes recibieron tratamiento con 40 mg/día de simvastatina y 9,067 recibieron tratamiento combinado de 40 mg/día de simvastatina y 10 mg/día de ezetimibe. En ambos grupos, el 27% de los pacientes tenía diabetes mellitus. Fueron seguidos por un período de 7 años. En la cohorte total del estudio, en el grupo de pacientes en monoterapia con simvastatina el C-LDL pasó de 95 mg/dl a 69.5 mg/dl, mientras que en el grupo que recibió la terapia combinada de simvastatina y ezetimibe el C-LDL pasó de 95 mg/dl a 53.7 mg/dl (11). En los pacientes con diabetes mellitus, en el grupo de individuos en monoterapia con simvastatina el C-LDL pasó de 89 mg/dl a 67 mg/dl, mientras que en el grupo que recibió la terapia combinada de simvastatina y ezetimibe el C-LDL pasó de 89 mg/dl a 49 mg/dl (12). En el grupo de individuos con diabetes mellitus que recibió la monoterapia

con simvastatina la tasa de eventos cardiovasculares (compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, angina inestable, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular) fue de 45.5%, mientras que en el grupo que recibió la combinación de simvastatina y ezetimiba dicha tasa fue de 40%. Por lo tanto, la reducción absoluta de riesgo fue de 5.5% a favor de la combinación de simvastatina y ezetimiba, por lo que el NNT (número de pacientes que se necesitaron tratar para prevenir un evento) fue de 18 (12). A manera de comparación, en el grupo total de pacientes del estudio IMPROVE-IT (diabéticos y no diabéticos), la reducción absoluta de riesgo fue de 2% y el NNT fue de 50 (11). La reducción relativa de riesgo de eventos cardiovasculares fue de 6.4%, a favor del grupo que recibió la terapia combinada de simvastatina y ezetimiba (HR 0.936, IC 95% 0.887-0.988; $p=0.016$), en la cohorte total del estudio (11), y de 15% (HR 0.85, IC 95% 0.78-0.94; $p=0.023$) en los pacientes con diabetes (12).

La adición de inhibidores de la PCSK9 a la terapia con estatinas reduce eventos cardiovasculares

El Fourier fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de 27,564 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de colesterol de LDL mayores o iguales a 70 mg/dl quienes estaban recibiendo terapia con estatinas. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a recibir evolocumab, un inhibidor de la PCSK9, a una dosis de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensualmente, o placebo, administrados de manera subcutánea (13). El desenlace primario fue el compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (13). El desenlace secundario clave fue el compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o ACV. La duración media de seguimiento fue de 2.2 años. El 37% de los pacientes en cada grupo tenía diabetes mellitus. A las 48 semanas, el porcentaje de reducción del C-LDL con evolocumab, en comparación con el placebo, fue 59%, desde un nivel basal de 92 mg/dl a 30 mg/dl ($p<0.001$). En relación con el placebo, el tratamiento con evolocumab

redujo significativamente el riesgo del desenlace primario (1,344 pacientes [9.8%] vs 1,563 pacientes [11.3%]; hazard ratio 0.85%; intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 0.79 a 0.92; $p<0.001$) y el desenlace secundario clave (816 [5.9%] vs 1,013 [7.4%]; hazard ratio, 0.80; IC 95% 0.73 a 0.88; $p<0.001$) (13).

Recientemente, los investigadores del estudio FOURIER informaron los resultados del análisis por subgrupos de acuerdo a presencia o ausencia de diabetes mellitus (14). A nivel basal, 11,301 pacientes (40%) tuvieron DM y 16,533 (60%) no tuvieron DM (de quienes 10,344 tuvieron prediabetes y 6,189, normoglucemia). El tratamiento con evolocumab se tradujo en una reducción significativa de los desenlaces cardiovasculares en pacientes con o sin diabetes a nivel basal. El evolocumab redujo significativamente el desenlace cardiovascular primario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, ACV, admisión por angina inestable o revascularización coronaria), en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica en terapia con una estatina, tanto en aquellos con diabetes (HR: 0.83; IC 95% 0.75-0.93; reducción absoluta de riesgo del 2.7% para un NNT de 37) como en no diabéticos (HR 0.87; IC 95% 0.79-0.96; reducción absoluta de riesgo del 1.6% para un NNT de 62). El evolocumab redujo significativamente el desenlace cardiovascular secundario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o ACV) tanto en pacientes con diabetes (HR: 0.82; IC 95% 0.72-0.93; reducción absoluta de riesgo del 2.0% para un NNT de 50) como en no diabéticos (HR: 0.78; IC 95% 0.69-0.89; reducción absoluta de riesgo del 2.0% para un NNT de 50).

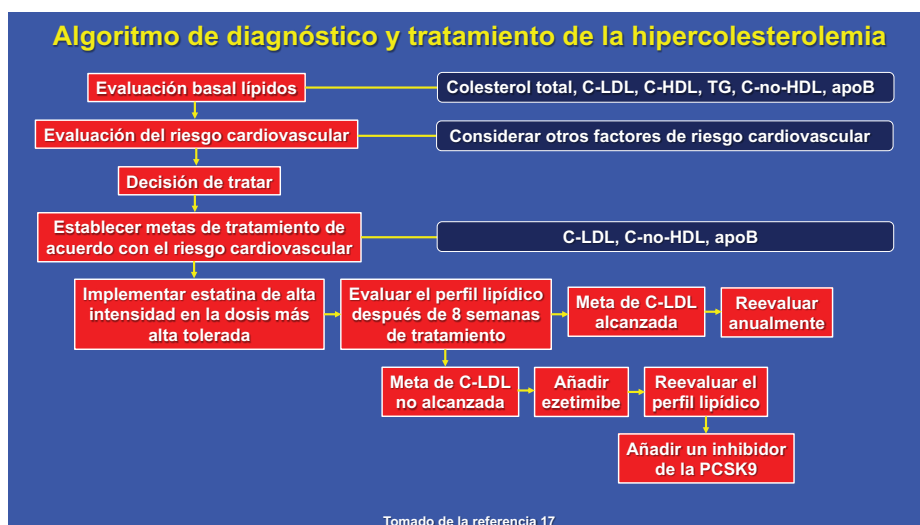
En el ODYSSEY OUTCOMES, se estudiaron 18,924 pacientes que habían sido admitidos al hospital con síndrome coronario agudo (infarto del miocardio o angina inestable) 1-12 meses antes de la aleatorización y quienes tuvieran concentraciones elevadas de lipoproteínas aterogénicas a pesar del uso de estatinas de alta intensidad (C-LDL igual o mayor de 70 mg/dl o colesterol no HDL igual o mayor de 100 mg/dl o apoB igual o mayor de 80 mg/dl). Los pacientes se siguieron por 2.8 años y fueron asignados de manera aleatoria a recibir 75 o 150 mg de alirocumab cada dos semanas titulado para lograr un nivel de C-LDL entre 25 y 50

mg/dl (15). El desenlace primario fue el compuesto de muerte por enfermedad cardíaca coronaria, infarto del miocardio no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal, o angina inestable requiriendo hospitalización. El grupo de pacientes que recibió la terapia con alirocumab presentó una reducción de un 15% en el desenlace primario, estadísticamente significativa vs placebo. (HR: 0.85; IC 95% 0.78-0.93). El MACE de tres puntos (compuesto formado por muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y ACV no fatal) se redujo en un 14% con el tratamiento con alirocumab (HR: 0.86; IC 95% 0.79-0.93).

En un análisis pre-especificado del estudio ODYSSEY OUTCOMES, se investigó el efecto de alirocumab sobre eventos cardiovasculares según el estatus glucémico basal (diabetes, prediabetes o normoglucemia), definido sobre la base de la historia del paciente, la revisión de los expedientes médicos, la HbA1c basal o la glucemia en ayunas, y el riesgo de diabetes de nuevo inicio dentro de aquellos sin diabetes al momento basal. El desenlace primario fue un compuesto de muerte por enfermedad cardíaca coronaria, infarto del miocardio no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal o angina inestable requiriendo admisión al hospital. Al inicio del estudio, 5,444 pacientes (28.8%) tenían diabetes, 8,246 (43.6%) tenían prediabetes y 5,234 (27.7%) tenían normoglucemia. En el grupo placebo, la incidencia del desenlace primario sobre una media de 2.8 años fue mayor en pacientes con diabetes (16.4%) que en aquellos con prediabetes (9.2%) o normoglucemia (8.5%); el HR

para diabetes versus normoglucemia fue 2.09 (IC 95% 1.78-2.46, $p < 0.0001$) y para diabetes versus prediabetes de 1.90 (1.65-2.17, $p < 0.0001$). La terapia con alirocumab dió lugar a reducciones relativas similares en la incidencia del desenlace primario en cada categoría glucémica, pero una mayor reducción absoluta en la incidencia del desenlace primario en pacientes con diabetes (2.3%, IC 95% 0.4 a 4.2) que en aquellos con prediabetes (1.2%, 0.0 a 2.4) o normoglucemia (1.2%, -0.3 a 2.7; reducción absoluta de riesgo pinteracción = 0.0019). Dentro de los pacientes sin diabetes a nivel basal, 676 (10.1%) desarrollaron diabetes en el grupo placebo, comparado con 648 (9.6%) en el grupo de alirocumab; alirocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nuevo inicio. Los investigadores de este estudio concluyeron que después de un síndrome coronario agudo, el tratamiento con alirocumab dirigido a mantener una concentración de C-LDL de 25-50 mg/dl produjo aproximadamente dos veces la reducción absoluta de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares dentro de pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin diabetes. La terapia con alirocumab no aumentó el riesgo de desarrollar diabetes de nuevo inicio (16).

La figura muestra un algoritmo recomendado de diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia considerando el uso de una estatina, ezetimibe e inhibidor de la PCSK9



Metas lipídicas a perseguir en pacientes con dislipidemia diabética

En pacientes con dislipidemia diabética nos planteamos la consecución de las siguientes metas lipídicas, utilizando los mismos niveles de riesgo propuestos por la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE), pero con la adición de metas para el colesterol remanente y modificación de las metas de apoB, las cuales corresponden a las percentilas de población equivalentes a los valores seleccionados para C-LDL y para C-no-HDL (18-21):

- En pacientes diabéticos con nivel de riesgo alto (sin factores de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y/o menores de 40 años de edad):
 - C-LDL <100 mg/dl.
 - C-no-HDL <130 mg/dl.
 - Colesterol remanente <30 mg/dl (ayunas) o <35 mg/dl (no en ayunas).
 - Triglicéridos <150 mg/dl.

Estrategia farmacológica hipolipemiente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2

La estrategia farmacológica hipolipemiente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2 que se plantea el autor es la siguiente (18, 22):

1) En primer lugar, reducir el número de lipoproteínas aterogénicas, logrando las metas propuestas para C-LDL, C-no-HDL y apoB, de acuerdo con la categoría de riesgo en la que se encuentre el paciente. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) Terapia de moderada a alta intensidad con una estatina, b) Inhibición dual del colesterol (combinación de una estatina con ezetimiba), y c) Combinación de una estatina y ezetimiba con un inhibidor de la PCSK9.

2) En segundo lugar, corregir la dislipidemia aterogénica al reducir la concentración de triglicéridos. Esto toma particular relevancia en aquellos pacientes que habiendo alcanzado un número adecuado de lipoproteínas aterogénicas con las

opciones terapéuticas previamente señaladas, persisten con triglicéridos iguales o mayores de 200 mg/dl y C-HDL menor de 40 mg/dl. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) añadir fenofibrato a la terapia, y b) añadir icosapent etil. En algunos casos se podría considerar la terapia combinada de una estatina y ezetimiba (acompañada o no de un inhibidor de la PCSK9) con fenofibrato e icosapent etil.

Referencias bibliográficas

1. Orringer CE. Non-HDL cholesterol, ApoB and LDL particle concentration in coronary heart disease risk prediction. *Clin Lipidol* 2013;8:69-79
2. Muñoz Grijalvo O, Villar Ortiz J. Combined treatment: regimens, indications and safety profile. *Clin Investig Arterioscler* 2013;25:140-145
3. Tziomalos K. Clinical controversies in lipid management. *Panminerva Med* 2015;57:65-70
4. Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis* 2016;245:161-170
5. Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, Reith C. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1945-1955
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188
7. Ferri N, Corsini A. Clinical pharmacology of statins: an update. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:26
8. Hovland A, Retterstøl K, Mollnes TE, Halvorsen B, Aukrust P, Lappégård KT. Anti-inflammatory effects of non-statin low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: an unused potential?. *Scand Cardiovasc J* 2020;Epub ahead of print
9. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary

- heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-374
10. Mourikis P, Zako S, Dannenberg L, Nia AM, Heinen Y, Busch L, Richter H, Hohlfeld T, Zeus T, Kelm M, Polzin A. Lipid lowering therapy in cardiovascular disease: From myth to molecular reality. *Pharmacol Ther* 2020;Epub ahead of print
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397
12. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722
14. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941-50
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107
16. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-628
17. Crisamaru I, Pantea Stoian A, Bratu OG, Gaman MA, Stanescu AMA, Bacalbasa N, Diaconu CC. Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach. *Lipids Health Dis* 2020;19(1):85
18. Castillo-Núñez Y, Aguilar-Salinas CA, Mendivil-Anaya CO, Rodríguez M, Lyra R. Consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el diagnóstico y manejo de la dislipidemia diabética. *Rev ALAD* 2018;8:118-140
19. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-1958
20. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* 2020;26:107-139
21. de Graaf J, Couture P, Sniderman AD. ApoB in clinical care. de Graaf J, Couture P, Sniderman AD, eds. Springer Media, The Netherlands, 171-173, 2015

22. Castillo Núñez Y, Castillo Ricart Y, Báez Castillo G. *Hipercolesterolemia en la diabetes mellitus tipo 2: La visión de las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) contrastada con la del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA). Hormonas (Archivos Dominicanos de Endocrinología) 2019;10:28-35*

Evaluación diagnóstica y tratamiento del hirsutismo

Dra. Alicia Troncoso L.

Médico endocrinóloga

Profesora de endocrinología de la Universidad Pedro Henríquez Ureña, y

de la Residencia Nacional de Endocrinología, RENAEN, Hospital Salvador B. Gautier, Santo Domingo, R.D.

Presidente de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición, período 2019-2021

dra.troncoso@claro.net.do

Introducción y definición

El hirsutismo se define como un crecimiento excesivo de pelo terminal, grueso y pigmentado en la mujer, en áreas de la piel dependientes de andrógenos y se debe distinguir de la hipertrichosis, que es un excesivo crecimiento del pelo no dependiente de hormonas, en todo el cuerpo (1).

Aproximadamente el 5-10% de las mujeres de la población general, que se encuentran en la etapa reproductiva de la vida tienen hirsutismo lo que se asocia muchas veces a problemas emocionales, depresión, gastos en medicamentos y en procedimientos de remoción del pelo. El hirsutismo indica generalmente un problema endocrinológico asociado a disfunción ovárica o adrenal (1, 2).

Este exceso de pelo terminal resulta de (3):

- un incremento en las concentraciones de los andrógenos circulantes provenientes de los ovarios o de las glándulas adrenales
- un incremento en la sensibilidad de la unidad pilo-sebácea a concentraciones normales de andrógenos
- una combinación de estos factores

Es importante destacar que la severidad del hirsutismo en muchos casos, no correlaciona con las concentraciones circulantes de los andrógenos (3).

El hirsutismo es un diagnóstico clínico basado en la escala de Ferriman-Gallwey (FG). Esta escala de FG fue descrita por primera vez en 1961 como un sistema de puntaje sencillo. De acuerdo a éste, se mide el pelo terminal en 11 sitios del cuerpo, del cero al cuatro con un puntaje acumulativo de 36 puntos (4). Después de esta publicación, se hizo una modificación de la escala de Ferriman-Gallwey (FGm) en la que los sitios de evaluación del cuerpo se redujeron a 9 áreas, excluyendo antebrazo y piernas (5). **Estas áreas son el labio superior o bozo, menton, tórax, abdomen superior e inferior, brazos, muslos, espalda alta y baja, como se muestra en el gráfico 1 (5-7).** La ausencia de hirsutismo es definida como un puntaje menor de 8. En el hirsutismo leve a moderado el puntaje es de 8 a 15 y en el severo mayor de 15.

Sin embargo, el grupo de Azzis y colaboradores indica que el hirsutismo es leve cuando el puntaje de la escala de FGm se encuentra entre 8-16, moderado si está entre 17-24 y severo si es mayor de 24 (5, 7).

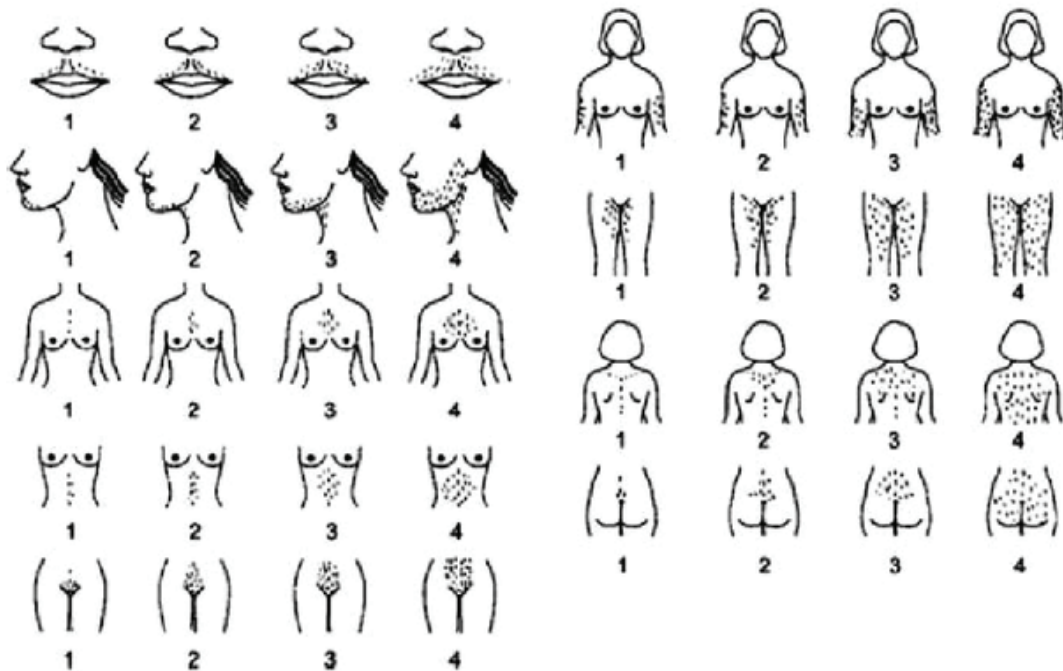


Gráfico 1. Escala de Ferriman-Gallwey modificada

Score de Ferriman Gallwey: 0 es ausencia de pelo y 4 francamente virilizada

< 8 normal

8-15 hirsutismo leve a moderado

>15 hirsutismo severo

Las guías actuales recomiendan un monitoreo hormonal en todas las mujeres con un puntaje positivo de hirsutismo, definido como un score de 8 o más para blancas y negras, 2-7 o más para mujeres asiáticas y 9 a 10 para hispanas y del medio este de Europa (1).

Un 70-80% de las pacientes con exceso de andrógenos tienen hirsutismo y la causa más frecuente es el **síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)**. El SOP es un desorden común caracterizado por hiperandrogenismo, anovulación crónica y/o características morfológicas de ovarios poliquísticos. En esta condición existe un incremento en la producción de andrógenos ováricos dependientes de la LH con una disminución de la aromatización de andrógenos a estrógenos por una relativa deficiencia de la FSH (8). También ocurre un incremento intrínseco en la secreción de los andrógenos ováricos y la producción de andrógenos adrenales está frecuentemente

incrementada. Otras características del SOP incluyen, anomalías metabólicas como son insulino-resistencia, disfunción de las células beta pancreáticas, obesidad, prediabetes, diabetes tipo 2 y dislipidemia (8).

La segunda causa más frecuente de hirsutismo es el **idiopático (HI)**, que se define como la presencia de hirsutismo en ausencia de niveles de andrógenos circulantes elevados en mujeres con ciclos menstruales regulares, sin otro desorden endocrinológico. Ocurre en el 4-13% de los casos. Este potencialmente resulta de las siguientes alteraciones:

- **Incremento en la actividad de la 5 α -reductasa tipo 1 en la unidad pilocebácea, conllevando a una sobreproducción de la dihidrotestosterona (DHT).**
- **Incremento en la sensibilidad de los receptores androgénicos.** Los niveles circulantes de la DHT no están incrementados debido al rápido metabolismo de la hor-

mona en el microambiente de la piel (8-9).
El hiperandrogenismo idiopático, es otra de las causas de hirsutismo que ocurre en un 4-10.2% y se refiere a la presencia de hiperandrogenemia con ciclos menstruales regulares y morfología ovárica normal (8). La **hiperplasia adrenal congénita no clásica (HACNC) por deficiencia de las enzimas 21-hidroxilasa** (responsable del 90-95% de los casos de HAC) ó **deficiencia de la 11 beta-hidroxilasa** (responsable del 1-8% de los casos de HAC), dependiendo de la población estudiada, son causas menos frecuentes de hirsutismo (8).

Las neoplasias secretoras de andrógenos son raras y constituyen el 0.2-0.6% de los casos (10-11). Estos tumores pueden ser adrenales u ováricos y ocasionalmente pueden ser malignos. Estas neoplasias productoras de andrógenos se presentan con una rápida progresión del hirsutismo, muchas veces acompañado de signos de virilización verdadera como clitoromegalia, calvicie temporal, voz ronca e incremento de la masa muscular (8).

Causas más raras de hirsutismo son el **Síndrome de Cushing** (0.1%), **Síndrome HAIR-AN**, que corresponde con las siglas de hiperandrogenismo, insulino-resistencia y acantosis nigricans (1.5%) y la **hiperprolactinemia** (0.1%) (8). Se cree que el aumento de la prolactina incrementa la producción de andrógenos por inhibición de la actividad de la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y por un efecto directo de la prolactina en la unidad pilo-sebácea porque los receptores de prolactina están presentes en la raíz externa del folículo piloso. Los niveles de prolactina se encuentran moderada-

mente elevados en algunas mujeres con SOP (8, 10).
El hirsutismo puede ocurrir en mujeres con **hipotiroidismo**. Las hormonas tiroideas estimulan la producción hepática de la globulina ligadora de hormonas sexuales o SHBG (*sex hormone binding globulin*) y ésta disminuye en el hipotiroidismo, resultando en un incremento en la testosterona libre, que es la hormona biológicamente activa (10).

La acromegalia es un causa rara de hirsutismo (12). La hormona de crecimiento (GH) parece participar activamente en el crecimiento del pelo a través del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 o IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), por evidencias en las que, al remplazar esta GH en varones con deficiencia, alcanzan su máximo desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (13).

Hay ciertos medicamentos que están implicados en la generación de hirsutismo como son los esteroides anabólicos, el danazol, el ácido vaprórico, los anticonceptivos orales conteniendo progestágenos derivados de la 19-nortestosterona (levonogestrel y noretindrona) y preparados androgénicos. Otros medicamentos asociados a hirsutismo se encuentran en la **tabla 1** (8, 14).

El hirsutismo debe distinguirse de la hipertricosis, que se define como crecimiento excesivo del pelo velloso que resulta de factores hereditarios o secundarios al uso de medicamentos (ver tabla 1) . Este vello fino está distribuido de manera generalizada, sin un patrón androgénico y no es causado por exceso de andrógenos, aunque el hiperandrogenismo puede agravar esta condición (3).

Tabla 1. Medicamentos comunmente asociados con hirsutismo y/o hipertricosis

Hirsutismo			Hipertricosis
Ariprazole	Ezopiclone	Selegililna	Acitretin
Bimatoprost*	Fluoxetina	Tacrolimus*	Acido Azelaico
Bupropion	Interferon alfa*	Testosterona	Cetirizina
Carbamacepina	Isotretinoiin	Tiagabina	Citalopran
Clonazepan	Lamotrigina	Trazodone	Corticosteroides t
Corticoides	Leuprolide	Venlafaxina	Ciclosporina*
Ciclosporina	Micofelonato*	Zonisamida	Implante etonogestrel
Dantrolene	Olanzapina		Fenitoína
Diazoxido	Paroxetina		Minoxidil
Donepezil	Pregabalina		
Estrógenos	Progesterona		

* Medicamentos que se asocian con hirsutismo y/o hipertricosis en < 3% (15)

Diagnóstico del hirsutismo

Realizar una historia clínica y examen físico detallados es fundamental para determinar la causa del hirsutismo (16). El propósito más importante de la evaluación diagnóstica es **identificar aquellas mujeres en las cuales la patología sea amenazante de la vida por su efecto sistémico o con potencial de malignidad**. La historia sobre el inicio de la menarquia, los ciclos menstruales, la función reproductiva, la ingesta

de medicamentos, el inicio y progresión del hirsutismo, así como la presencia de otros signos androgénicos como acné, alopecia o datos de virilización debe ser obtenida. Se debe tener en cuenta si la paciente está utilizando algún método de depilación. La historia debe incluir evaluación de síntomas de hipotiroidismo, síndrome de Cushing o acromegalia ver tabla 2 (8, 16).

Tabla 2 (8,17,18)

Datos clínicos sugestivos de hirsutismo idiopático o de SOP	Datos clínicos compatibles con hirsutismo de origen tumoral
Inicio puberal o perimenárquico Progresión lenta Historia familiar de SOP/ HACNC/ HI Menstruaciones regulares y fertilidad normal No signos de virilización	Inicio después de la tercera década Progresión rápida No historia familiar de SOP/HACNC/HI Hirsutismo severo* Signos de virilización**I Signos de síndrome de CushingI Masa abdominal o pélvica+

*Escala de Ferriman Gallway > 15

**Clitoromegalia, voz ronca, alopecia de patrón masculino, pérdida del contorno femenino

+Testosterona en plasma >200 ng/ml y/o testosterona libre >2 ng/dl, DHEAS> 700 ug/dl (8, 17-18)

Al examen físico, se debe evaluar el grado de hirsutismo con el sistema de puntuación de Ferriman-Gallway, teniendo en cuenta, como fue mencionado, que un puntaje de 8-15 se considera hirsutismo leve a moderado y severo si es mayor de 15.

En sentido general, debemos considerar cinco posibles desórdenes de producción excesiva de andrógenos para el abordaje diagnóstico del hirsutismo (3, 7):

1. Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Se establece este diagnóstico cuando la paciente presenta dos de estos tres hallazgos: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, disfunción ovárica (oligo-anovulación) y morfología ovárica poliquística.

2. Hiperandrogenismo idiopático. Esta condición está presente si la paciente presenta hiperandrogenismo clínico y/o

bioquímico con ciclos ovulatorios regulares y morfología ovárica normal.

3. Hirsutismo idiopático. Está presente si la paciente presenta hirsutismo con niveles normales de andrógenos, ciclos ovulatorios y morfología ovárica normal.

4. Hiperplasia adrenal congénita no clásica (HACNC).

5. Tumores secretores de andrógenos.

Aunque el hirsutismo es un marcador inequívoco de exceso de la acción androgénica en la unidad pilo-sebácea, la severidad del hirsutismo correlaciona pobremente con la severidad del exceso de andrógenos (3).

Evaluación de laboratorio (ver gráficos 2 y 3)

El estado hormonal de la paciente que presenta hirsutismo debe establecerse durante la fase folicular del ciclo menstrual. Es importante aclarar que las pacientes con hirsutismo leve (<8 en la escala de FG) y menstruaciones regulares, no requieren una evaluación bioquímica y pueden manejarse con un tratamiento empírico. Si no hay respuesta a la terapia o progresa el hirsutismo es necesario una evaluación bioquímica. En cambio, si la paciente presenta un hirsutismo moderado a severo o historia de un posible SOP, la medición de testosterona (To) en la mañana temprano es necesaria (15). Otras mediciones incluyen DHEA-S, androstenediona, TSH, T4 libre, prolactina, FSH, LH y 17 hidroxiprogesterona (17-OHP).

Si la aparición del hirsutismo es rápida con otros signos de virilización, la testosterona sérica y la DHEA-S se deben medir siempre para descartar tumores productores de andrógenos. Los anticonceptivos disminuyen falsamente los niveles de To (15-16).

Un nivel de To mayor de 200 ng/ml es altamente sugestivo de un tumor ovárico o adrenal. Si la To está elevada con DHEA-S normal, la fuente es ovárica. Si la DHEA-S es mayor de 700 µg/dl se debe sospechar un tumor de origen adrenal (16).

El síndrome de Cushing debe excluirse en pacientes con posible SOP. Cuando se presentan características clínicas específicas de este síndrome se debe incluir en el perfil hormonal el cortisol libre urinario de 24 horas, el cortisol salival tomado a las 11 de la noche y la prueba de supresión con 1 mg nocturno de dexametasona (15-16).

La presentación de la HACNC y el SOP son similares por la oligo-amenorrea, el hirsutismo, la hiperandrogenemia, el acné y la infertilidad (16). La HACNC por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH) se diagnostica con la medición de los niveles basales de 17-OHP en la fase folicular temprana. Si hay un valor mayor de 2 ng/ml se debe de realizar una prueba de estimulación con ACTH. Niveles de 17-OHP mayores de 10 ng/ml una hora después de inyectar por vía endovenosa 250 µg de ACTH (Cortrosyn™) son diagnósticos de HACNC por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (16).

Como fue mencionado, la hiperprolactinemia es otra causa rara de hirsutismo y amenorrea, asociada a uso de neurolépticos, prolactinomas e hiperprolactinemia idiopática.

Otras causas también raras de hirsutismo son el hipotiroidismo y la acromegalia (15).

Toda mujer con menstruaciones irregulares o ausentes se le debe realizar una prueba de gonadotropina coriónica humana (hCG) para descartar embarazo antes de iniciar tratamiento.

Tratamiento del hirsutismo

Los objetivos del manejo del hirsutismo son (16, 19):

- | |
|---|
| 1. Mejorar la apariencia estética del hirsutismo y las alteraciones de la función reproductiva. |
| 2. Prevenir y/o tratar las alteraciones metabólicas asociadas al hirsutismo. |
| 3. Tratar la causa que desencadena el hirsutismo, si es posible. |

Las modalidades terapéuticas incluyen :

A. Cosmética, (ver tabla 3), como **depilación mecánica o química con electrólisis** (forma de remoción permanente del pelo) (20) o **láser**, en la que se induce una fase telógena del pelo más prolongada que retarda el crecimiento del pelo (21), y tratamiento tópico con **floruro de eflornitina**. Estas medidas son usualmente efectivas para controlar el hirsutismo leve, especialmente cuando el pelo terminal se localiza en las áreas más expuestas, como la cara (7, 16, 19).

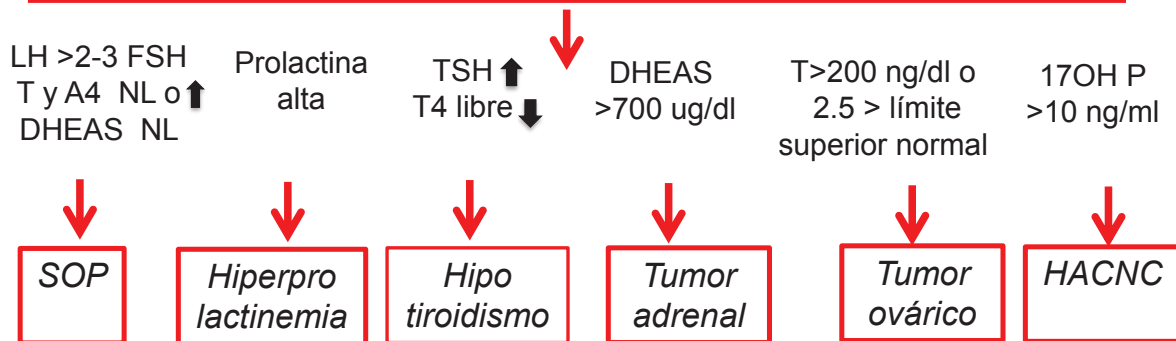
El **fluoruro de eflornitina** es un inhibidor irreversible de la L-ornitina descarboxilasa, enzima que cataliza la conversión de ornitina en poliamina; ésta es crítica para la regulación del crecimiento y diferenciación celular del folículo piloso. No remueve el cabello, pero reduce la velocidad de su crecimiento. La eflornitina ha sido aprobada en crema tópica al 13.9% en varios países para el hirsutismo facial (7, 22-23).

B. Medicación sistémica, generalmente se necesita cuando el hirsutismo es de moderado a severo y/o está distribuido

Gráfico 2. Estudios solicitados para la evaluación del hirsutismo (7,18,26)

Fase folicular temprana (ideal al 3er día del ciclo menstrual)

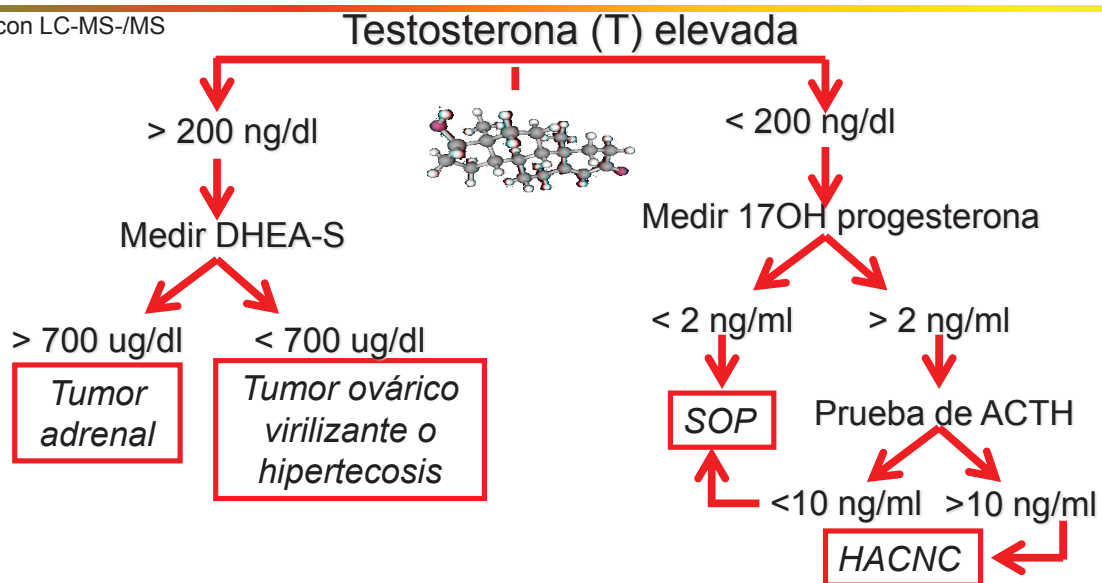
LH, FSH, prolactina, TSH, T4 libre, estradiol, testosterona (T) total y libre, androstenediona* (A4), DHEAS*, 17OH progesterona (17OH P)



- Se encuentran presentes en el 15-20% de las hiperandrogénicas
- T= testosterona
- A4= androstenediona
- DHEAS= sulfato de dehidroepiandrosterona

Gráfico 3. Evaluación diagnóstica de pacientes con testosterona elevada (7-8,16,26)

T total con LC-MS-/MS



en áreas andrógeno-dependientes. Es necesario más de seis meses de tratamiento para evaluar la efectividad del fármaco utilizado.

Estos medicamentos se pueden dividir en los que (8):

1. Suprimen la producción de andrógenos ováricos o adrenales.
2. Antagonizan la acción del receptor de andrógenos.
3. Inhiben la actividad intracelular de la 5 α -reductasa.

C. Si la paciente presenta un tumor ovárico o adrenal, el tratamiento está enfocado en la **excéresis o remoción del tumor**.

La selección del medicamento depende de:

- La severidad del hirsutismo,
- Las irregularidades menstruales,
- Las enfermedades sistémicas concomitantes como diabetes mellitus o hipertensión arterial
- Las contraindicaciones posibles del medicamento

Es fundamental advertir a las pacientes la teratogenicidad que producen muchos de los medicamentos para tratar el hirsutismo (14, 16, 19).

1. Los anticonceptivos orales (ACO) son los medicamentos de primera línea utilizados para tratar el hirsutismo, si la paciente no desea embarazarse.

Los ACO disminuyen la producción de andrógenos por los ovarios al suprimir la secreción de LH. También incrementan la síntesis hepática de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), disminuyendo la testosterona libre, que es la hormona biológicamente activa. Los ACO también disminuyen la producción de andrógenos adrenales por un mecanismo no precisado hasta el momento (8). De las diferentes formulaciones, las que contienen bajas dosis de etinil estradiol (EE) (menos de 35 ug) junto a un progestágeno

neutro, como desogestrel, diacetato de etinodiol, noretindrona, norgestimato y gestodeno, pueden ser utilizadas para el hirsutismo, con una eficacia similar. La drospirenona es un progestágeno de nueva generación con similares características que la espironolactona y también tiene un efecto anti-androgénico (8, 16, 24). Se sugiere comenzar con un ACO conteniendo una dosis baja de EE (usualmente 20 μ g) con una progesterona con bajo riesgo de trombosis venosa profunda (ver tabla 2) (25).

Los ACO también pueden combinarse con otros anti-andrógenos, como el acetato de ciproterona. Los efectos secundarios de los ACO incluyen **ganancia de peso y congestión mamaria. Están contraindicados en pacientes con historia de trombosis venosa profunda** (14, 16).

Los ACO se pueden utilizar solos o combinados con espironolactona (50-200 mg/día) o con finasteride (5 mg/día) (16, 26).

2. Los antiandrógenos más utilizados para el hirsutismo son (7, 14, 16):

- **Acetato de ciproterona.**
- **Espironolactona.**
- **Finasterida.**
- **Flutamida.**

El acetato de ciproterona es un compuesto progestágeno con actividad anti-androgénica al inhibir el receptor de andrógenos y en menor grado la actividad de la 5 α -reductasa. También suprime las gonadotropinas y los niveles de andrógenos (7). Está aprobada para ser utilizada en combinación con etinil estradiol para el tratamiento de hirsutismo, fuera de Estados Unidos. Se utiliza en dosis de 50-100 mg/día o en un régimen secuencial, en combinación con etinil estradiol, para desencadenar menstruación. El acetato de ciproterona ha demostrado ser más efectivo que la finasterida (8, 25).

La espironolactona es un antagonista de los receptores de andrógenos y de la aldosterona con un efecto inhibitorio en la producción de andrógenos y en la actividad de la 5 α -reductasa, enzima envuelta en la biosíntesis de la DHT. Es generalmente efectiva en dosis entre 50-200 mg/día. Es usualmente tolerada con pocos efectos secundarios. Como

Tabla 2. ACO asociados a riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (25)

Generación progesterona	Androgenicidad relativa de progesterona	Riesgo relativo/ absoluto de TVP	Dosis P(mg)	Dosis EE(mcg)
1	media	2.6/7	Noretindrona 0.5-1.0	20,35
2	alta	2.4/6	Levonorgestrel 0.15	20,35
2-3	baja	2.5/6	Norgestimato 0.25	35
3	baja	3.6/11	Gestodeno 0.075	20,30
3	baja	4.3/14	Desogestrel 0.15	20,30
4	antiandrógeno	4.1/13	Drospirenona 3	20,30
4	antiandrógeno	4.3/14	Ac. ciproterona 2	35

efectos adversos del medicamento tenemos la irregularidad menstrual, disturbios gastrointestinales y mareos. Rara vez produce hipotensión postural e hiperkalemia (3, 23).

La finasterida bloquea periféricamente la acción de los andrógenos a nivel de la piel. Inhibe la 5 α -reductasa reduciendo la conversión de testosterona en dihidro-testosterona, La dosis efectiva para tratar el hirsutismo es de 2.5-7.5 mg/día. Puede producir teratogenicidad por lo que debe ser utilizado con una adecuada contracepción (25).

La flutamida es un anti-andrógeno no esteroideo que inhibe la síntesis de andrógenos y la actividad de la 5 α -reductasa. Es efectiva en dosis de 250-750 mg/día. Puede producir hepatotoxicidad que es dosis-dependiente (26). Se han informado casos de fallo hepático fulminante en las dosis utilizadas para tratar el hirsutismo. Las últimas guías de la Endocrine Society no recomiendan su uso (25).

Si el hirsutismo no mejora luego de 6 meses de terapia con ACO, se sugiere utilizar una combinación con los anti-andrógenos. En una revisión sistemática de 5 estudios realizada hace unos años, la adición de la terapia anti-androgénica con los ACO fue ligeramente mejor para el hirsutismo que el uso de ACO solos, incrementando la reducción del puntaje del hirsutismo (25).

Los glucocorticoides se pueden utilizar en mujeres con HACNC por deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa porque inhiben la producción de andrógenos adrenales. En estas pacientes, los glucocorticoides ayudan a prevenir la aparición o tratar el hirsutismo y son efectivos para mantener ciclos ovulatorios normales. Según las guías de la Endocrine Society del 2018, el tratamiento de la mujer hirsuta con HACNC es similar al de las que tienen SOP. Se sugiere usar ACO y añadir anti-andrógenos luego de los seis meses de uso, si es necesario (25). Se sugiere tratar con glucocorticoides en el manejo del hirsutismo en mujeres que tienen una respuesta sub-óptima a los ACO y/o a los anti-andrógenos o no pueden tolerarlos. Se considera utilizar **4-6 mg de prednisona ó 0.25 mg de dexametasona al día**. Los clínicos deben informar a las mujeres el posible efecto teratogénico asociado con el uso de los anti-andrógenos (25).

Los insulino-sensibilizadores, como la metformina y las tiazolidinedionas, mejoran la acción de la insulina al incrementar su sensibilidad periférica, disminuyendo la hiperinsulinemia. Por éste último efecto, disminuyen la biosíntesis de los andrógenos adrenales y ováricos circulantes, aumentan la SHBG y reducen los andrógenos biológicamente activos. En un meta-análisis de 8 estudios controlados y aleatoriza-

dos, la metformina no fue mas efectiva que el placebo para tratar el hirsutismo, por lo que no se recomienda su uso (27).

Otros insulino-sensibilizadores como la rosiglitazona no lograron alcanzar un efecto positivo en el hirsutismo (25). En general éstos agentes se usan en pacientes con insulino-resistencia y en los que tienen intolerancia a los hidratos de carbono.

Además de la terapia cosmética y/o farmacológica, los cambios en el estilo de vida en mujeres obesas con SOP puede mejorar el hirsutismo. Un meta-análisis de 4 estudios publicados que incluyó a 132 pacientes, demostró que cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio, terapia de comportamiento y la combinación de éstas) resultó en pérdida de peso, disminución de la testosterona sérica y en las concentraciones de la insulina, y en una mejoría ligera en la escala de FG comparadas con las que no fueron tratadas (29).

Las guías de la Endocrine Society del 2018 (25) recomiendan:

a. Terapia farmacológica o métodos de remoción directa del pelo como tratamiento inicial en mujeres con hirsutismo leve sin evidencia de desorden endocrino-lógico
b. Comenzar con terapia farmacológica combinada (ACO más anti-andrógenos) en algunas mujeres con hirsutismo severo con problemas emocionales.
c. Usar ACO con baja dosis de EE (20 ug) con progesterona con bajo riesgo de producir TVP (ver tabla 2) en aquellas mujeres con alto riesgo de tener ésta condición (obesas, >39 años de edad). Para otras mujeres el tratamiento es igual, en las que no se sugiere una formulación sobre otra con ACO.

d. No recomiendan el uso de flutamida para el hirsutismo.
e. Se sugiere utilizar electrólisis sobre la foto-depilación en mujeres rubias o con cabello blanco que deciden directamente el método de remoción de cabello.
f. Cambios del estilo de vida para mujeres con SOP.
g. Se sugiere NO utilizar insulino-sensibilizadores como únicos medicamentos para tratar el hirsutismo.

Conclusión

El hirsutismo es uno de los desórdenes más comunes afectando mujeres en edad reproductiva y refleja la interacción entre la concentración de los niveles circulantes de andrógenos, su concentración local en la unidad pilo-sebácea y/o la sensibilidad de los receptores de andrógenos en el folículo piloso. Las causas más frecuentes son el SOP y el hirsutismo idiopático.

El diagnóstico del hirsutismo es clínico y está basado en la escala de Ferriman-Gallwey (FG). Muchas veces la severidad del hirsutismo no correlaciona con los niveles circulantes de los andrógenos.

Luego de la exclusión de tumores adrenales u ováricos, el tratamiento de primera línea del hirsutismo moderado en pacientes que no desean embarazarse son los ACO con progestágenos con actividad anti-androgénica con o sin anti-andrógenos u otros medicamentos que bloquean el efecto de los andrógenos en el folículo piloso. Para el hirsutismo leve se prefieren los tratamientos cosméticos de electrólisis, láser o la administración de crema tópica a base de fluoruro de eflornitina.

Tabla 3. Tratamiento cosmético del hirsutismo(7,16,19,30)

- Depilación mecánica o química

Cera



Maquina de afeitar



Cremas depilatorias de tioglicolato 2-4%



Teñir el pelo con peróxido de hidrógeno al 12 %



- Electrólisis galvánica

- Produce destrucción permanente del folículo piloso.

-Terapia con láser

- Induce una fase telógena más prolongada y retarda el crecimiento del pelo.

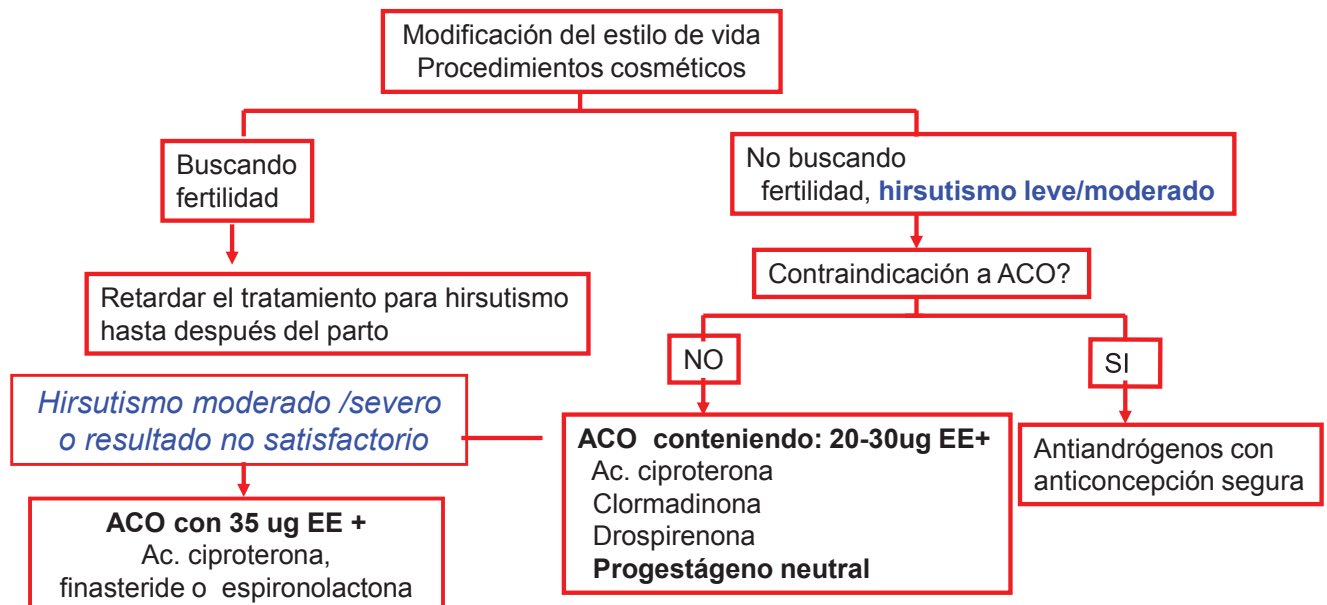


- Floruro de eflornitina

- Crema de eflornitina al 13.9%, licenciada para el tratamiento tópico del hirsutismo facial.



Gráfica 4. Algoritmo de manejo del hirsutismo (3,7,31)



Referencias bibliográficas

1. Mimoto MS, Oyler JL, Davis AM. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women. *JAMA* 2018;319:1613-1614
2. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline 2018
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambinderi A, Kelestimur F, Mogueti P. Et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. 2012;18:146-170
4. Hatch R, Rosenfield RL, Tredway D. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830
5. Khan A, Karim N, Ara Ainuddin J, Faisal Fahim M. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters. *Pak J Med Sci* 2019;35:1227-1232
6. Yidiz BO, Bolour S, Woods K, Moores A, Azziz R. Visually Scoring Hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64
7. Azziz R. Reproductive Endocrinology and Infertility: Clinical Expert Series Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132:321-336.
8. Paparodis R, Dunaif A. The hirsute woman: challenges in evaluation and management. *Endocr Pract* 2011;17:807-818
9. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic Hirsutism. *Endocrine Rev* 2000;21:347-362
10. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526-1540
12. Katsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2731-2735
13. Alonso LC, Rosenfield RL. Molecular genetic and endocrine mechanism of hair growth. *Horm Res* 2004;60:1-13
14. Markovski M, Hall J, Jin M, Laubscher T, Regier L. Approach to the management of idiopathic hirsutism. *Canadian Family Physician* 2012;58:173-177
15. Bode D, Seehusen DAA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician* 2012;85:373-380
16. Unluhizarci K, Kaltas G, Kelestimur F. Non-polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 2012;42:86-94
17. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of woman with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003;7:2563-2572
18. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 ;97:2584-8
19. Blume-Peytavi U, Hahn S. *Dermatologic Therapy* 2008;21:329-339
20. Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis* 1999;45:319-321
21. Grossmann MC, Dierickx C, Farinelli W, Flotte T, Anderson RR. Damage to hair follicles by normal-mode ruby laser pulses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:889-94
22. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197-201.
23. Hohl A, Ronsoni MF, De Oliverira. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014 ;58:97-107
24. Pasquali R, Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2014;170:75-90
25. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1233-57.
26. Chillaron JJ. Hirsutismo: Diagnóstico y Tratamiento. *FMC* 2020;27:11-13
27. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1135-1142.
28. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.

2008;93:1105–1120.

29. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle Changes in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;7
30. Ferrando-Barberá J, Aguilera P. Hirsutismo. *Piel* 2005;20:311-313
31. Teede H, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven Joop, Moran L. et al. Internacional evidence-based guideline for the assessment management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110:364-379

Diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas

Dra. Jenny Disla Peña

Médico internista y endocrinóloga.

Coordinadora del departamento de endocrinología, CEDIMAT

Correo: jenny_disla@hotmail.com

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes, representando aproximadamente el 50% de ellos, con una prevalencia de aproximadamente 5 por 10,000 habitantes de acuerdo con estudios de seguimiento epidemiológico (1-3). La mayoría de ellos surgen por expansión monoclonal de las células lactotropas y menos del 5% están relacionados con síndromes hereditarios, como son: neoplasia endocrina múltiple 1 y 4 (NEM 1 y NEM 4 respectivamente), adenoma pituitario familiar aislado y el complejo de carney (4).

Dependiendo de su tamaño, los prolactinomas se clasifican en: microprolactinomas (<10 mm de diámetro), macroprolactinomas (>10 mm de diámetro) y prolactinomas gigantes (>40 mm de diámetro). Los microprolactinomas son más frecuentes en mujeres, mientras que los macroprolactinomas son más predominantes en varones (proporción macro a microprolactinoma de 5 a 1). Los prolactinomas gigantes son raros y representan solamente 1-5% de todos los prolactinomas (3).

Diagnóstico de los prolactinomas.

Ante un paciente con hiperprolactinemia, lo primero que se debe hacer para establecer el diagnóstico es una historia clínica exhaustiva, dirigiendo el interrogatorio a descubrir condiciones que pudieran elevar la prolactina. Se debe tomar en consideración que los niveles de prolactina puede estar afectados por problemas analíticos como la macroprolactinemia. Además de una variedad de condiciones fisiológicas y no fisiológicas que conllevan a hiperprolactinemia.

De igual manera, una masa pituitaria clínicamente irrelevante puede aparecer en más del 10% de las resonancias magnéticas y no necesariamente confirman el diagnóstico de prolactinoma ante el hallazgo de hiperprolactinemia.

Causas fisiológicas

Estrés y ejercicio

El estrés puede inducir elevaciones en la prolactina de 2-4 veces el valor normal, esta alteración dura menos de 1 hora. La muestra de sangre debe tomarse por venopunción y con el menor estrés posible, ya que puede elevar las cifras de prolactina a más de 30 ng/mL (6). Aunque una sola toma es considerada suficiente, repetir la prueba en pacientes con fobia a las agujas o luego de una venopunción traumática puede ser considerado (5,7).

Luego del ejercicio también puede haber incremento en los niveles de prolactina. Daly et al, investigaron la influencia de el ejercicio arduo y prolongado en hombre entrenadores. Los niveles de prolactina se elevaron significativamente 375% durante el ejercicio, normalizándose 90 minutos luego de suspenderlo (5).

Además el dolor y el coito pueden elevar la prolactina de manera transitoria (6).

Embarazo

En mujeres en edad fértil ante la presencia de amenorrea e hiperprolactinemia, es imperativo descartar embarazo. En el post parto, los niveles de prolactina permanecen elevados durante la lactancia. En caso de no haber lactancia materna,

las concentraciones séricas de prolactina se normalizan 6 semanas después del parto (6) Además, el estímulo sexual de los pezones puede también producir una liberación refleja de la prolactina en condiciones no lactantes (5).

Causas no fisiológicas

Hiperprolactinemia inducida por fármacos

Los fármacos que interfieren con la regulación de la prolactina son las causas no fisiológicas más comunes de hiperprolactinemia. Dentro de estos fármacos se encuentran:

- Drogas antipsicóticas: los efectos de estos fármacos son mediados a través del bloqueo de los receptores D2 de dopamina en el sistema hipotalámico tubuloinfundibular, afectando también las células lactotropas pituitarias. El uso de antipsicóticos "típicos" de primera generación (fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos) eleva los niveles de prolactina por debajo de 100 ug/L. Luego de suspender el fármaco, la prolactina se normaliza en un periodo de 48-96 horas, aunque se han encontrado elevaciones hasta 3 semanas después dependiendo de la vida media de la droga y de su almacenamiento en el tejido graso (5). Los de segunda generación, tienen una disociación más rápida del receptor y por ende menor influencia sobre los niveles de prolactina. Algunas drogas de este grupo no parecen elevar los niveles de prolactina (clozapina, quetiapina, aripiprazol). La olanzapina produce hiperprolactinemia sólo a altas dosis.
- Antidepresivos tricíclicos pueden causar elevaciones de más de dos veces el valor normal de la prolactina en una minoría de pacientes, con cambios más pronunciados vistos con el uso de clomipramina.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina) pueden causar hiperprolactinemia leve.
- Proquinéticos (metoclopramida, domperidona) y antagonistas H2 (ranitidina y cimetidina) pueden producir hiperprolactinemia sintomática por antagonismo de la dopamina (5,6).

- Algunos antihipertensivos como son la alfa metildopa, reserpina y verapamil, pueden causar incremento moderado de la prolactina (5).
- Los inhibidores de la proteasa, pueden incrementar la prolactina por efecto directo o por inhibición del sistema citocromo P450 potencializando el efecto antagónico sobre la dopamina de otras drogas.
- Uso de cocaína y opioides (morfina, metadona) se asocia con hiperprolactinemia leve ya que son agonistas del receptor mu (5,6).
- Los estrógenos de los anticonceptivos tienen datos contradictorios que van desde hiperprolactinemia entre 12 y 30% en algunos estudios y leve o ausente en otros. Los estrógenos usados en terapia de reemplazo hormonal muestran mínimo o ningún efecto en la prolactina. Mientras que los estrógenos utilizados en transexuales hombres a mujeres son asociados a hiperprolactinemia en 63-100% de los casos, con niveles mayores a 3 veces el límite superior de lo normal (5).

Enfermedades infiltrativas y granulomatosas de la hipófisis

Estas enfermedades suelen producir deficiencias hormonales. En el caso de la hiperprolactinemia, se debe a interrupción del tono dopaminérgico hipotalámico por infiltración del tallo hipofisario. Condiciones como la hipofisitis linfocítica, la sarcoidosis, la granulomatosis con poliangéitís y la histiocitosis de células de Langerhans pueden cursar con hiperprolactinemia menor a 100 ng/mL, entre el 20 y el 50% de los casos (6).

Enfermedad renal

En los pacientes con enfermedad renal pueda haber ligera disminución en el aclaramiento renal de la prolactina. Una clara asociación entre enfermedad renal crónica e hiperprolactinemia sólo se ha visto en el 18% de los pacientes. Los niveles de prolactina en estos casos suelen estar menores de 100 ug/L (5).

Enfermedad hepática

Los niveles de prolactina basales pueden estar aumentados en pacientes con cirrosis hepática alcohólica y no alcohólica.

Debido a que el aclaramiento metabólico de la prolactina no se ve afectado en estos pacientes, es probable que el aumento de la prolactina se deba a aumento en la secreción, debido a alteración central en la dopamina (5).

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo primario produce elevación de los niveles de prolactina debido a un aumento compensatorio de la TRH, alteración en el aclaramiento de prolactina, sensibilidad disminuida a la acción inhibitoria de la dopamina y aumento en la síntesis de prolactina. En un estudio realizado, Hekimsoy y colaboradores observaron hiperprolactinemia en 36% y 22% de los pacientes con hipotiroidismo franco e hipotiroidismo subclínico respectivamente (5). Además, los niveles de prolactina se relacionaron positivamente con la concentración de TSH, raramente excediendo 60 ug/L y disminuyendo a los niveles normales luego de la normalización de la función tiroidea.

Síndrome de ovarios poliquísticos

Aunque tradicionalmente se ha relacionado el síndrome de ovarios poliquísticos con hiperprolactinemia, en estudios recientes no se ha encontrado relación, por lo que sigue siendo un tema de controversia (6).

Tumores hipofisarios que no son prolactinomas

Diferenciar un prolactinoma de otros tumores hipofisarios que cursan con hiperprolactinemia, es quizás uno de los retos más importantes en el diagnóstico. Cualquier tumor sellar que cause compresión del tallo hipofisario puede producir hiperprolactinemia por disrupción del efecto inhibitorio de la dopamina sobre el lactotrofo (efecto de tallo). Los adenomas clínicamente no funcionantes pueden causar hiperprolactinemia por efecto de tallo, pocas veces siendo superior a 200 ng/mL. Entre el 20 y el 25% de los tumores del somatotrofo co-secretan prolactina y pueden cursar con hiperprolactinemia superior a los visto por efecto del tallo (6).

Otras causas

La insuficiencia adrenal rara vez produce hiperprolactinemia. Las lesiones de la pared torácica y columna cervical, mastec-

tomía y toracotomía también pueden elevar la prolactina (5). Más recientemente, una mutación en el receptor de prolactina fue descrita como causa de hiperprolactinemia (8).

Problemas analíticos

Macroprolactinemia

La prolactina usualmente se mide en inmunoensayos automatizados que detectan exclusivamente la forma monomérica de la prolactina, la cual tiene un peso molecular de 23 kDa y representa el 65-85% de la prolactina circulante. Otras formas circulantes de prolactina son la big prolactina con un peso molecular de 50 kDa y la big-big prolactina (macroprolactina) de más de 150 kDa. Estas formas representan menos del 20% de la prolactina circulante. El 90% de la macroprolactina es constituido por prolactina unida a IgG (figura 1).

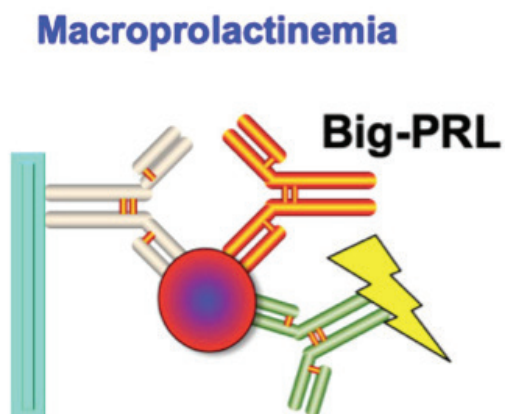


Figura 1. Macroprolactina. Niveles de prolactina falsamente elevados debido a medición de prolactina biológicamente inactiva big-big prolactina o macroprolactina.

La macroprolactina es considerada biológicamente inactiva, por su baja afinidad al receptor, de manera que la mayoría de los pacientes con macroprolactinemia carecen de síntomas clínicos típicos de hiperprolactinemia incluso durante el seguimiento por largo periodo de tiempo (5).

La importancia de diagnosticar la macroprolactinemia está en que constituye una causa frecuente de hiperprolactinemia que no amerita tratamiento. Se estima que la macroprolactina es responsable de aproximadamente 10-26% de los casos de

hiperprolactinemia.

La patogénesis de la macroprolactinemia permanece desconocida. Hattori et al. sugieren que se debe a una modificación post transducción que pueden inducir inmunogeneidad y formación de autoanticuerpos antiprolactina que resultan en macroprolactina (5,6,9,10).

El método diagnóstico más utilizado es el tratamiento del suero con polietilenglicol (PEG), para precipitar la prolactina unida a inmunoglobulinas, seguido de la medición de prolactina en el suero supernadante. Los resultados se reportan usualmente como porcentaje total de prolactina recuperado luego de precipitación con PEG. Un porcentaje de prolactina recuperado menor de 40% es diagnóstico de macroprolactinemia, 40-50% refleja macroprolactinemia en el contexto de prolactina elevada y >50% significa hiperprolactinemia verdadera (5).

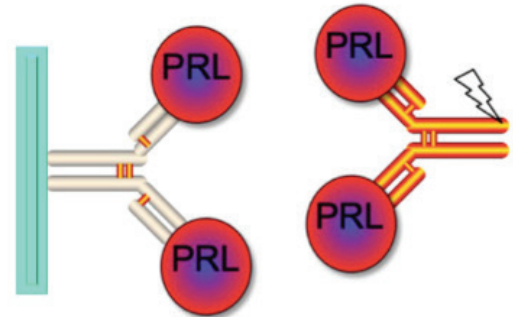
Otros establecen que un porcentaje de prolactina recuperado menor de 60% con relación al suero no tratado, es diagnóstico de macroprolactinemia. Si la medición de la prolactina en el suero precipitado está en el rango de la normalidad del laboratorio, el paciente no necesita tratamiento; sin embargo, si la medición de la prolactina en el suero precipitado sigue estando por encima del límite superior de lo normal, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia con macroprolactinemia y el paciente puede requerir intervención terapéutica (6).

Efecto Hook o efecto de gancho

En situaciones de hiperprolactinemia extrema con prolactina por encima del límite superior de detección del ensayo utilizado, la concentración de esta puede ser reportada erróneamente como inferior a la real, lo que se conoce como efecto hook o de gancho. Esto se debe a que los niveles de prolactina tan elevados saturan ambos anticuerpos e impiden la formación sandwich (5,9) (figura 2).

Figura 2. Efecto Hook o de gancho. Niveles de prolactina más bajos de lo real debido a la saturación de los anticuerpos del ensayo por los niveles de prolactina excesivamente elevados.

High-dose hook effect



Para diferenciar un macroadenoma no funcionante de un prolactinoma con este efecto, se recomienda la medición de los niveles de prolactina luego de una dilución 1:100, especialmente cuando hay hiperprolactinemia leve (7,10).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los prolactinomas pueden ser relacionados a las consecuencias de la hiperprolactinemia o relacionadas al efecto de masa. Los síntomas producto de la hiperprolactinemia son: galactorrea, oligomenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad. Los síntomas relacionados con el efecto de masa son: cefalea, alteración del campo visual e hipopituitarismo parcial o completo.

Los prolactinomas gigantes tienen mayores síntomas por efecto de masa, pudiendo presentar alteraciones neurológicas y cognitivas que conllevan a desorientación, demencia reversible, hemiparesis, alucinaciones olfatorias y epilepsia temporal, entre otros (3).

Diagnóstico radiológico

Una vez confirmada la hiperprolactinemia y habiendo excluido otras causas de elevación de la prolactina; se procede a realizar una imagen de resonancia magnética de hipófisis en secuencia T1 contrastada con gadolinium (11). La resonancia magnética también sirve para excluir otras lesiones patológicas que pueden causar hiperprolactinemia.

Tratamiento

La meta del tratamiento del prolactinoma es normalizar los

niveles de prolactina, reducir el tamaño del tumor, restablecer el eugonadismo, y resolver los síntomas por efecto de masa (6,8,10).

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos son la terapia de primera línea para los prolactinomas, ya que son efectivos controlando los síntomas, el nivel de prolactina y el tamaño tumoral, además de ser bien tolerados. De estos, la Cabergolina ha sido el tratamiento de elección por más de 15 años, logrando la normalización de la prolactina en el 90% de los casos de microadenomas y en el 80% de los casos de los macroadenomas a una dosis promedio de 1 mg semanal (12).

Aunque la bromocriptina fue el primer agonista dopaminérgico introducido en la práctica clínica, la cabergolina ha demostrado mayor eficacia y tolerabilidad. Tiene una alta afinidad y selectividad por los receptores D2. Su vida media en plasma es extremadamente larga, de aproximadamente 65 horas, por lo que puede ser administrada una o dos veces por semana (7,10).

La bromocriptina por su parte, logra normoprolactinemia en el 80% de los microprolactinomas y en el 70% de los macroprolactinomas, sólo que con una mayor frecuencia de efectos adversos, sobre todo gastrointestinales (6). La pergolida y quinagolida son otros agonistas dopaminérgicos (10).

Los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos son gastrointestinales, neurológicos y cardiovascular. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, mareos, cefaleas, ansiedad y depresión. Estos tienden a ocurrir al inicio de la terapia y cuando se aumenta la dosis. La cabergolina se debe iniciar a una dosis baja y tomarla a la hora de dormir. Se va ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta de la prolactina. Se ha visto poco beneficio al incrementar la dosis de cabergolina más allá de 3.5 mg semanales, la cual es considerada la dosis máxima efectiva (3,10,13).

En pacientes con enfermedad de Parkinson utilizando cabergolina a altas dosis o pergolida, hay un riesgo aumentado de regurgitación valvular. La cabergolina tiene alta afinidad por los receptores 2B de serotonina (HTR2B) localizados en las válvulas cardíacas. La activación de estos receptores conlleva

a mitogenesis y proliferación de los fibroblastos, produciendo insuficiencia valvular. De acuerdo a las guías de la Sociedad Endocrina (Endocrine Society), no es necesario realizar ecocardiograma en el seguimiento en paciente recibiendo cabergolina con dosis típicas (1-2 mg/semana) (10).

Desórdenes impulsivos incluyendo compras impulsivas, apuestas patológicas e hipersexualidad también se han reportado.

Resistencia a los agonistas dopaminérgicos

Las guías de la Sociedad Endocrina, definen a los prolactinomas como resistentes cuando hay fallo en normalizar los niveles de prolactina o fallo en obtener una reducción significativa del tamaño del tumor a una dosis estándar de agonistas dopaminérgicos (2). La definición dosis estándar del agonista dopaminérgico está abierta a discusión.

Para la mayoría de los autores, una reducción significativa corresponde a más del 50% del tamaño del tumor o más del 30% del diámetro craneo-caudal, con una dosis estándar de agonista dopaminérgico, siendo esta más de 2 mg semanales de cabergolina (2). La mayoría de los prolactinomas resistentes son macroadenomas (>80%) y la resistencia ocurre más frecuentemente en tumores invasivos y en hombres. Otros factores asociados a pobre respuesta al tratamiento son: edad muy joven y presencia de mutación NEM1.

La resistencia a la cabergolina se observa en menos del 10% de los microprolactinomas y en el 15-20% de los macroprolactinomas. En cuanto a la bromocriptina, la prevalencia de resistencia es de 20-30% (13).

La resistencia de los prolactinoma a los agonistas dopaminérgicos se asocian a reducción en la expresión del receptor de la dopamina subtipo 2 (D2R) sin alteración en la afinidad al mismo. Otras alteraciones moleculares que contribuyen son reducción de los niveles del RNAm de la subunidad alfa de la proteína G inhibitoria, alteración en la proteína del citoesqueleto filamina A o disrupción en la señalización del factor de crecimiento autocrino mediado tanto por el receptor tirosina quinasa ErbB3 o por el receptor del factor de crecimiento de nervios el cual modula la expresión del D2R (13).

En tumores resistentes a agonistas dopaminérgicos, una opción es cambiar el fármaco. La mayoría de los datos se dirigen a cambiar de bromocriptina por cabergolina debido a su superioridad. La cabergolina es más efectiva normalizando los niveles de prolactina en aproximadamente 50-80% de los pacientes resistentes a bromocriptina y en más del 70% responden con cambios en el tamaño del tumor. No está claro el por qué la cabergolina es efectiva en pacientes resistentes a bromocriptina, pero puede ser por la mayor afinidad de la cabergolina por los sitios de unión en el receptor de dopamina, un mayor tiempo de ocupación del receptor y eliminación más lenta desde la pituitaria. Por otro lado, la respuesta a la bromocriptina en pacientes resistentes a cabergolina es mucho más rara y ha sido reportada sólo en dos ocasiones (14).

Como regla general, los agonistas dopaminérgicos deben ser continuados por años. La tasa de remisión de los agonistas de dopamina en general luego de la retirada fue del 37% en un meta-análisis realizado; 15.1% para los microprolactinomas tratados con bromocriptina y 40.8% para los tratados con cabergolina. La discontinuación de los agonistas dopaminérgicos después de varios años de tratamiento exitoso muestra una tasa de recurrencia entre 65-80% (15). Los factores asociados a menor tasa de recurrencia luego de la retirada de los agonistas dopaminérgicos son:

1. Concentraciones normales de prolactina.
2. Ausencia de remanente tumoral en la resonancia magnética (RM).
3. Requerimiento de bajas dosis del fármaco.

El riesgo de recurrencia se calcula alrededor de 20% por cada milímetro de masa de tumor residual (16, 17).

Las guías de la Sociedad Pituitaria publicadas en el 2006 establecen que se puede tratar de disminuir la dosis del fármaco hasta retirarlo, en pacientes que reúnen los siguientes criterios: niveles de prolactina normales luego de terapia, tener un periodo de 3 años en tratamiento con agonistas dopaminérgicos y marcada reducción de volumen tumoral.

En el 2011, la Sociedad Endocrina recomendó que es seguro retirar los agonistas dopaminérgicos luego de 2 años de tra-

tamiento en aquellos que hayan alcanzado la normoprolactinemia y una significativa reducción del volumen tumoral. Dicha sociedad sugiere que luego de la suspensión del fármaco, se debe realizar prolactina sérica cada 3 meses por el primer año y luego anualmente y realizar RM pituitaria sólo si los niveles de prolactina se incrementan por encima de los valores normales (17).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para casos de intolerancia o resistencia a agonistas dopaminérgicos, cuando existe un síndrome quiasmático rápidamente progresivo, cuando la disminución del tamaño tumoral con el agonista es subóptima y en algunos casos de apoplejía pituitaria (6).

Casi todas las cirugías de prolactinomas se hacen vía transesfenoidal y esta ruta es la única vía apropiada para los microprolactinomas. El abordaje vía sublabial y transnasal evitan incisiones externas.

La tasa de cura quirúrgica es inversamente proporcional al tamaño del tumor y la prolactina preoperatoria. Para los macroprolactinomas, la tasa de cura quirúrgica es de más de 74%. En la prolactinomas gigantes, la cirugía sola rara vez es curativa. La tasa de cura cae dramáticamente cuando el tumor tiene carácter invasivo.

La tasa de remisión según revisión de la literatura, es del 77% con baja carga de casos de macroprolactinoma y 91% con alta carga de macroadenoma. La tasa de cura cae dramáticamente con prolactinomas de carácter invasivo (17). Una meta de la cirugía transesfenoidal es la adenomectomía selectiva con presevación de la función pituitaria. En la actualidad, la tasa de fallo pituitario post operatorio es bajo, mayor con los adenomas grandes que con los adenomas pequeños (18). En un estudio sobre la pérdida hormonal post operatoria, el hipopituitarismo post operatorio de novo ocurrió en 0% de los pacientes con adenomas <20 mm y en 13.6% con adenomas de 30 mm de diámetro.

La tasa de complicación de la cirugía transesfenoidal es baja. La mejoría en la función pituitaria luego de la cirugía transesfenoidal es relativamente frecuente.

Prolactinomas gigantes

En el pasado, el tratamiento primario era la cirugía pituitaria para el alivio inmediato de los síntomas visuales y neurológicos. Sin embargo, la cirugía está siendo reemplazada por el tratamiento médico con cabergolina como opción de primera línea. El tratamiento con los agonistas dopaminérgicos conlleva a una rápida disminución del tamaño tumoral, con significativa mejoría visual en un corto período de tiempo, incluso en pacientes con prolactinomas gigantes complicados (3).

En un estudio realizado en pacientes con prolactinomas gigantes, la cabergolina logró normalización de los niveles de prolactina en 68% y una reducción mayor de 50% en el volumen tumoral en el 87% de los pacientes (19).

El protocolo de tratamiento con cabergolina es el mismo. Se debe evitar rápido aumento de dosis ya que esto puede conllevar a un encogimiento masivo del tumor con el riesgo potencial de apoplejía o goteo de líquido ceforraquídeo (3). La resección transesfenoidal o transcranial puede ofrecerse a estos pacientes con prolactinomas gigantes en quienes ha habido fallo a la terapia médica a altas dosis para alcanzar el control tumoral y hormonal y en pacientes con apoplejía o complicaciones de la terapia farmacológica (goteo de líquido ceforraquídeo). La compresión severa del quiasma óptico también puede conllevar a la decisión de operar, aunque incluso en daño óptico severo y defecto significativo en los campos ópticos, estos pueden ser mejorados sólo con tratamiento médico.

La cirugía es rara vez curativa y puede conllevar a fibrosis intratumoral que requiera seguimiento a largo plazo con agonistas dopaminérgicos (3).

Prolactinomas agresivos

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE), un prolactinoma agresivo se define como aquel que es radiológicamente invasivo, que no puede ser curado por cirugía, y que tiene una tasa de crecimiento inusualmente rápida, o como un tumor con crecimiento clínicamente relevante a pesar de las terapias óptimas estándares (2).

Numerosos factores se han sido sugeridos como asociados a la agresividad de los prolactinomas incluyendo sobreexpresión

de factores de crecimiento, genes reguladores de invasión, diferenciación y proliferación, expresión de moléculas de adhesión, aumento de la expresión de la metaloproteína de matriz 9 e inestabilidad del genoma.

La cirugía es el tratamiento de elección en los tumores resistentes y agresivos.

Radioterapia

La radioterapia es la opción clásica en casos de tumores pituitarios que crecen a pesar de la terapia médica y la cirugía. Los efectos en la progresión del tumor parecen ser satisfactorios, los efectos en la secreción de prolactina pueden ser menos evidentes.

La radioterapia externa fraccionada y la radiocirugía estereotáctica parecen ser iguales de efectivas (2).

En un estudio, los pacientes con prolactinomas refractarios o recurrentes, la radiocirugía estereotáctica ofreció efectos terapéuticos notables en remisión endocrina, control endocrino y tumoral (20).

Aunque infrecuente, algunos prolactinomas recurren a pesar de la terapia médica y/o cirugía radioterapia adyuvante. En estos casos, se puede considerar una nueva cirugía con o sin radioterapia. La experiencia con re-irradiación en prolactinomas recurrentes es muy limitada, sólo 11% de los pacientes son re-irradiados. La re-irradiación aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo, neuropatía óptica, enfermedad cerebro vascular, disfunción neurocognitiva, un segundo tumor cerebral y necrosis del lóbulo temporal (21).

Otras opciones de tratamiento

Temozolamida

La temozolamida es una droga quimioterapéutica alquilante que ejerce sus efectos citotóxicos a través de la metilación del DNA y con la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Es utilizada en el tratamiento de tumores malignos cerebrales. Se introdujo en el 2006 en el tratamiento de adenomas pituitarios agresivos y carcinomas, con buenos resultados. Es generalmente bien tolerada, algunos pacientes presentan náusea, fatiga, leucopenia y trombocitopenia. La dosis estándar es 150-200 mg/m² por 5 días, se repite el ciclo en 28 días (2,14).

En pacientes sensibles al fármaco, los primeros signos de reducción del volumen tumoral y niveles hormonales se observan en los primeros 3-6 meses.

Análogos de la somatostatina

Los análogos de la somatostatina tienen un rol bien definido en el manejo de corticotropinomas, somatotropinomas y tirotropinomas. Sin embargo, su uso en prolactinomas ha mostrado resultados discordantes, a pesar de que todos los tipos de receptores de somatostatina están presentes en los prolactinomas, particularmente el receptor de somatostatina tipo 5 (SSTR5). Una ventaja teórica de los análogos de la somatostatina de segunda generación (pasireotide) sobre los de primera generación (octreótido y lanreotido) puede ser considerada por su mayor afinidad por los (SSTR5) (2,4).

Los estudios realizados con pasireotide tienen un número pequeño de pacientes, lo que no permite identificar predictores de respuesta al tratamiento. Se requieren más estudios para aclarar el lugar de los análogos de la somatostatina en el algoritmo de tratamiento de los prolactinomas resistentes a los análogos de la dopamina.

Moduladores de estrógenos

Los estrógenos estimulan la secreción de prolactina y la proliferación de las células lactotropas. Un número de estudios han evaluado el rol potencial de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos en prolactinomas, pero los datos son limitados y no concluyentes (4).

Inhibidores de la tirosina kinasa

La vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico ha atraído interés como potencial objetivo terapéutico en los tumores pituitarios resistentes y agresivos, principalmente lactotropos y corticotropos. Los inhibidores de la tirosina kinasa bloquean las señales de la cascada de transducción y en cultivos de prolactinomas humanos reducen los niveles de prolactina (2,4).

Inhibidores de mTOR

La vía mTOR es activada en los prolactinomas. En un estudio, el everolimus mostró una acción antiproliferativa, por lo que pudiera ser una opción terapéutica en algunos prolactinomas agresivos que no respondan a la terapia convencional (21).

Prolactinoma en condiciones especiales

Edad fértil

Cierto nivel de prolactina es importante para la reproducción normal. Por otro lado, los niveles elevados regulan el eje hipotálamico-pituitario-gonadal resultando en infertilidad. La hiperprolactinemia disminuye los niveles de estradiol a mitad de la fase folicular (25).

La meta en las mujeres con hiperprolactinemia quienes tienen deseos de fertilidad, es alcanzar el rango normal de prolactina para permitir la ovulación. Es importante saber que el retorno de la fertilidad puede pasar inmediatamente, incluso antes de que ocurra la menstruación. La bromocriptina es la droga recomendada para la inducción del embarazo (26).

Embarazo

En mujeres saludables, la pituitaria aumenta en tamaño y volume en un 45% en el primer trimestre solamente y para el final del embarazo hay un incremento en general de 136%. Mientras la glándula pituitaria aumenta en tamaño durante el embarazo, los prolactinomas permanecen clínicamente estables.

En microprolactinomas y macroprolactinomas intraselares, los agonistas dopaminérgicos deben ser retirados y realizar una evaluación clínica cada trimestre; la medición de los niveles de prolactina no está indicada.

En lesiones expansivas, el agonista dopaminérgico debe mantenerse a discreción del médico. Se deben realizar evaluaciones mensuales y evaluación visual cada trimestre (26).

Menopausia

La incidencia de hiperprolactinemia disminuye con la edad, esto es debido a la reducción en la concentración de estrógenos y su inhibición de la estimulación de las células lactotropas.

Los prolactinomas se observan más en mujeres entre los 20-40 años y no en menopáusicas. Durante la menopausia la hiperprolactinemia se manifiesta no sólo con síntomas del aparato reproductivo. Las pacientes sufren obesidad, alteración en el metabolismo de los lípidos, o incluso insulinoresistencia (23).

La corrección del hipogonadismo se vuelve irrelevante en las mujeres menopáusicas. En contraste, los macroprolactinomas obviamente deben ser tratados independientemente del estatus menopáusico. Con relación a los microprolactinomas, no hay evidencia que soporte el tratamiento en mujeres asintomáticas post menopáusicas (24).

Conclusiones

Los prolactinomas son los tumores pituitarios más frecuentes. Su diagnóstico implica descartar las demás causas de hiperprolactinemia. Es importante tomar en cuenta los problemas metodológicos de la medición de la prolactina como son el efecto gancho y la macroprolactinemia, cuando los síntomas no se corresponden con los niveles de prolactina. En cuanto al tratamiento, la mayoría de los tumores responden adecuadamente a la cabergolina, incluso los tumores gigantes. Aunque en caso de tumores gigantes la cirugía puede ser requerida. Los tumores resistentes a los agonistas dopaminérgicos y tumores agresivos constituyen un reto en su tratamiento. Un abordaje multidisciplinario debe tomarse en cuenta, considerando cabergolina a altas dosis combinada con cirugía, radioterapia, análogos de la somatostatina, entre otros. Es importante conocer las consideraciones especiales que ameritan los prolactinomas en las diferentes etapas de la vida reproductiva de la mujer para un adecuado manejo de las mismas.

Referencias bibliográficas

1. Petersenn S, Giustina A. *Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges*. *Pituitary* 2020;23:1-2
2. Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. *Aggressive prolactinomas: how to manage?* *Pituitary* 2020;23:70-77
3. Shimon I. *Giant Prolactinomas*. *Neuroendocrinology* 2019;109:51-56
4. Souterio P, Karavitaki N. *Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment?* *Pituitary* 2020;23:27-37
5. Petersenn S. *Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats*. *Pituitary* 2020;23:9-15
6. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel M, Cuenca D, et al. *Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:110-121
7. Frances C, Biox E, Fajardo MT, Gomez JM. *Serial prolactin sampling as a confirmatory test for true hyperprolactinemia*. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67(8):525-529
8. Glezer A, Bronstein MD. *Prolactinomas*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:71-78
9. Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. *Interpretation of common endocrine laboratory test: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations*. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019;5:12
10. Romijn JA. *Hyperprolactinemia and prolactinoma*. *Handbook of Clinical Neurology* 2014;124 (3rd):185-195
11. Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. *Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence*. *Pituitary* 2020;23:16-26
12. Vroonen L, Daly A, Beckers A. *Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas*. *Neuroendocrinology* 2019;109:20-27
13. Maiter D. *Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma*. *Neuroendocrinology* 2019;109:42-50
14. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, et al. *Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism*. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:236-263
15. Espinosa-Cárdenas E, Sánchez-García M, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V, Sosa-Eroza E, et al. *High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment?* *Endocrine* 2020;70:143-149
16. Maiter D. *Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma*. *Neuroendocrinology* 2019;109:42-50
17. Souterio P, Belo S, Carvalho D. *Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw?* *Pituitary* 2020;23:38-44

18. Honegger J, Naski-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020;23:45-51
19. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, et al. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macropolactinomas? *Endocrine* 2016;52:652-659
20. Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *J Neurosurg* 2019;2:1-10
21. Iglesias P, Berrocal VR, Pian H, Díez JJ. Long-term therapeutic success with multimodal therapy in aggressive prolactinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66:464-466
22. Zhang D, Way JS, Zhang X, Sergey M, Bergsneider M, et al. Effect of Everolimus in Treatment of Aggressive Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1929-1936
23. Palubska S, Adamiak-Godlowska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, et al. Hyperprolactinaemia-a problem inpatients from the reproductive period to the menopause. *Menopause Rev* 2017;16:1-7
24. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary* 2020;23:58-64.
25. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018;59:16-29

Cómo colocar las Referencias bibliográficas

- Todas las referencias bibliográficas deben seguir el mismo patrón, con esta secuencia;
- 1) Apellido de cada autor, seguido de las iniciales de su nombre. Si el artículo tiene más de 5 autores, se coloca "et al" luego del quinto autor (no se pone "et al" después de solo 4 autores. Si hay 6 autores, se coloca el apellido seguido de las iniciales del nombre de los 6). Esto va seguido del signo de punto
- 2) Título del artículo, seguido de punto.
- 3) Nombre de la revista, utilizando su abreviatura internacionalmente aceptada (como se establece en PubMed o como la propia revista lo haga) seguida del año de la publicación del artículo (no colocar el signo de punto entre el nombre de la revista y el año de publicación). Esto va seguido del signo de punto y coma.
- 4) Volumen (no hay que colocar el número de la revista entre paréntesis luego del volumen, solo colocar el volumen. Algunas revistas hacen eso, la nuestra no). Esto va seguido del signo de dos puntos.
- 5) Intervalo de páginas del artículo

Ejemplo:

1. Silverberg SJ. *Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:451-464

- No debe colocarse "disponible en" seguido de la dirección electrónica.

NUEVO



SOLIQUA®

insulina glargina (100 U/ml) & lixisenatida
EFICAZ, SIMPLE Y ACCESIBLE

LA SINERGIA QUE LLEVARÁ A SUS PACIENTES A METAS DE CONTROL.

-  **74% DE LOS PACIENTES LOGRA CONTROL INTEGRAL¹**
-  **POTENTE Y CONSISTENTE REDUCCIÓN DE HbA_{1c}¹**
-  **MAYOR TOLERABILIDAD VS. COMPONENTES POR SEPARADO PARA EVENTOS ADVERSOS¹**
-  **EFFECTO BENÉFICO SOBRE PESO CORPORAL²**
-  **SIMPLE APLICACIÓN UNA VEZ AL DÍA¹⁻³**



Mayor información a disposición en el Departamento Medico de Sanofi: informedpac@sanofi.com.
En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32 Calle 50 y Aquilino de la Guardia Obarrio-
Ciudad de Panamá, República de Panamá Tel.: (507) 382-9500. Sitio Web: <http://www.sanofi.com.pa/l/pa/sp/index.jsp>
En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A., Av. De los Shyris N3727 y Naciones Unidas, Edif. Silva Nunez, piso 7, Tel.: (593) 2 2994300.
Para reportes de eventos adversos: En Centro América y Caribe: drugs.camwi@sanofi.com.
En Bolivia y Ecuador: farmacovigilancia.ecuador@sanofi.com

Material uso exclusivo para el profesional de la Salud

SAPAC.LALI.19.09.1074 - 09/19



Escanee el código QR
para acceder a la IPP



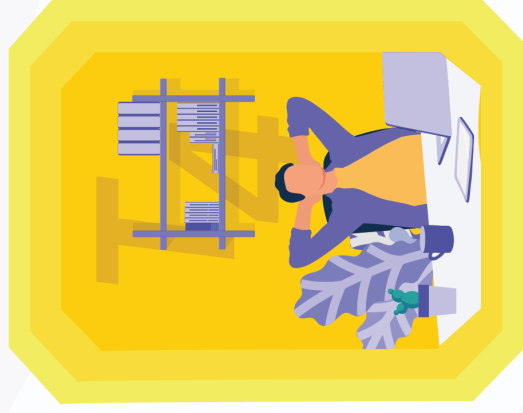
REFERENCIAS

- Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 DOI: 10.2337/dc16-0917.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of Lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The Lixilan-L randomized trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980.
- Información Para Prescribir Soliqua

BAGOTIROX

LEVOTIROXINA SÓDICA

FORMA FARMACÉUTICA DE ALTA
TECNOLOGÍA EN COMPRIMIDOS
TRIRANURADOS.



ÁNGULOS DE CORTE DISEÑADOS ESPECIALMENTE PARA
BRINDARLE MAYORES BENEFICIOS EN LA DOSIFICACIÓN.

● **Precisión**
a cualquier dosificación indicada.

● **Facilidad** de administración.

● **Adecuado perfil**
de apego al tratamiento, menos
efectos adversos.

Δ Bagó
Ética al servicio de la salud

Calendario SODENN | 2021

Actividades de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición



SODENN

Enero 2021

Miércoles 20

Actividad virtual con Merck

Febrero 2021

Miércoles 3

Actividad virtual de casos clínicos de hipotiroidismo, Abbott

Miércoles 10

Actividad virtual, conferencia Sanofi Aventis

Marzo 2021

Miércoles 3

Actividad virtual de casos clínicos de hipotiroidismo, Abbott

Miércoles 10

Actividad virtual, conferencia de Novo Nordisk

Abril 2021

22-23-24, 2021

Congreso Nacional de Endocrinología, 2021 Perlas en enfermedades endocrinológicas. Presencial y/o virtual Punta Cana.

Mayo 2021

Sábado 22

Actividad en Plaza Comercial (a definir)

Martes 25

Celebración Día Mundial de la Tiroides, ABBOTT

XXI CONGRESO NACIONAL ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION



22-24 ABRIL 2021

SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

Actualización en Endocrinopatías y Enfermedades Metabólicas

- Diabetes
- Nódulos Tiroideos
- Cáncer de Tiroides
- Afecciones de las Glándulas Adrenales
- Dislipidemia
- Osteoporosis
- Tumores Hipofisarios



sociedadendocrinord

Contacto: Emelin Lorenzo - Secretería SODENN
Tel: 809-221-8894
Av. Independencia #157, Edificio Profesional GS #157
Gazcue, Santo Domingo, R.D