# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 22, número 2: mayo - agosto 2024. ISSN:1690-3110

S. V. E. M.

Órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Hecho el Depósito de Ley
Depósito Legal: ppi. 200902ME4351

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

S. V. E. M.

ISSN:1690-3110 Depósito Legal: ppi. 200902ME4351

## COMITÉ EDITOR

### EDITORA DIRECTORA

**Dra. Mariela Paoli de Valeri.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORA DE PRODUCCIÓN

**Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES ASOCIADOS

**Dra. Imperia Brajkovich.** *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roald Gómez Pérez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Joalice Villalobos.** *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Maracaibo-Venezuela.*

**Dr. Marcos Lima.** *Universidad de Oriente, Bolívar-Venezuela.*

### SECRETARIA DE REDACCIÓN

**Dra. Alba Salas.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES EMÉRITOS

**Dr. Jesús A. Osuna.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

---

## COMITÉ DE APOYO

**Dr. Juan Pablo González.** *Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dr. Ramfis Nieto.** *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*

**Dra. Ana Colmenares.** *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz", Táchira-Venezuela.*

**Dr. Miguel Aguirre.** *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas"Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

---

## COMITÉ CONSULTIVO

**Dr. Manuel Camejo.** *Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roberto Lanes.** *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dra. Belinda Hómez.** *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

**Dr. Francisco Alvarez Nava.** *Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.*

**Dr. Peter Gunczler.** *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Miguel Contreras.** *Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta-Venezuela.*

**Dr. Gregorio Riera.** *Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2024-2026.

**PRESIDENTE:**
**Roald Gómez.**

**VICEPRESIDENTA:**
**Tanit Huérfano.**

**SECRETARIA:**
**Isabela Feo.**

**TESORERA:**
**Marilin Cordero.**

**1er. VOCAL:**
**Gustavo Hernández.**

**2do. VOCAL:**
**Marcos Lima.**

**3er. VOCAL:**
**María Gabriela Troncone.**

**DIRECCIÓN de la SVEM:**
**Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes. Caracas-Venezuela.**
**Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94.**
**Correo: svem1957@gmail.com.**

**REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

S. V. E. M.

**PROPÓSITO**

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino - metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

**INDIZACIÓN**

Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

**CARACTERÍSTICAS**

**Periodicidad:** Cuatrimestral
**Título Abreviado:** Rev Venez Endocrinol Metab
**Dirección electrónica:** rvdeme@gmail.com
**Dirección postal:** Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.
Mérida, Venezuela. Zp: 5101.
**Acceso en la web:** svemonline.org; revencyt.ula.ve; latindex.com; imbiomed.com; saber.ula.ve; scielo.org.ve; redalyc.org/

**SUSCRIPCIÓN**

**Precio anual individual:** $ 20
**Precio anual institucional:** $ 15

**EDICIÓN**

**Diagramación y montaje:** Lic. Martha L. Lleras M.
**Correo electrónico:** martha.lleras@gmail.com

**FINANCIAMIENTO**

Es financiada por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO
S. V. E. M.

# Contenido

## Editorial

**DENSITOMETRÍA ÓSEA, UNA HERRAMIENTA VIGENTE CUYA INTERPRETACIÓN REQUIERE FORMACIÓN CONTINUA.** 48
Lilia Rosa Uzcátegui Osorio.

## Revisiones

**ADIPOCINAS EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.** 54
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

**ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL NÓDULO TIROIDEO EN EDAD PEDIÁTRICA.** 64
Daniel Andrés Bautista Moreno, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar.

## Original

**DIABETES Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO: IMPACTO SOBRE LA SALUD DEL RECIÉN NACIDO.** 77
Raquel Materán, Sonia Araujo, Mariela Paoli.

## Casos Clínicos

**SARCOIDOSIS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL DERECHA.** 91
Martha Amesty-Sáez, Eduardo Reyna-Villasmil.

**USO DE SORAFENIB EN CANCER PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO A PULMÓN EN EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 98
Ana Carolina Hidalgo Valera, Ayrton Braca, Frances Ursula Stock Leyton, Aiza Manzo Porras, Jueida Azkoul Askul.

**SÍNDROME DE VAN WYK GRUMBACH. REPORTE DE CASO.** 106
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

**Resúmenes presentados en el XXV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dra. Nancy Salaverría de Sanz”. Caracas, abril 2024.** 112

**Instrucciones a los autores.** 129

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO
S. V. E. M.

# Contents

## Editorial

**BONE DENSITOMETRY, A CURRENT TOOL WHICH INTERPRETATION REQUIRES CONTINUING TRAINING.** 48
Lilia Rosa Uzcátegui Osorio.

## Reviews

**ADIPOKINES ON OBESITY AND METABOLIC SYNDROME.** 54
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

**DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO THE THYROID NODULE IN PEDIATRIC AGE.** 64
Daniel Andrés Bautista Moreno, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar.

## Original

**DIABETES AND HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY: IMPACT ON THE HEALTH OF THE NEWBORN.** 77
Raquel Materán, Sonia Araujo, Mariela Paoli.

## Clinical Cases

**SARCOIDOSIS OF THE RIGHT ADRENAL GLAND.** 91
Martha Amesty-Sáez, Eduardo Reyna-Villasmil.

**USE OF SORAFENIB IN PAPILLARY THYROID CANCER METASTATIC TO THE LUNG IN PEDIATRIC AGE. ABOUT A CASE.** 98
Ana Carolina Hidalgo Valera, Ayrton Braca, Frances Ursula Stock Leyton, Aiza Manzo Porras, Jueida Azkoul Askul.

**VAN WYK GRUMBACH SYNDROME. CASE REPORT.** 106
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

**Abstracts presented at the XXV Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism "Dra. Nancy Salaverría de Sanz". Caracas, april 2024.** 112

**Instructions to authors** 129

# EDITORIAL

## DENSITOMETRÍA ÓSEA, UNA HERRAMIENTA VIGENTE CUYA INTERPRETACIÓN REQUIERE FORMACIÓN CONTINUA.

***Lilia Rosa Uzcátegui Osorio.***

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 48-53**

La humanidad recibió muchos beneficios a partir del surgimiento de las imágenes por rayos-x y su uso en el ejercicio diagnóstico de las diferentes patologías, por lo cual los investigadores se estimularon para introducir otras energías y otros métodos menos agresivos dirigidos a explorar diferentes sistemas del organismo; así, surgió el ultrasonido, la termografía, los rayos infrarrojos, la resonancia magnética nuclear, entre otros[1]. Esto ha llevado al desarrollo de tecnologías avanzadas en área de la salud, que contempla no solo los equipos, instrumentos y procedimientos terapéuticos, sino también los conocimientos, habilidades y valores de los profesionales de la salud. Dentro de estas tecnologías en área médica, se encuentra la Densitometría Ósea, conocida como el examen de excelencia para el estudio de la densidad mineral ósea (DMO), que engloba todas aquellas pruebas diagnósticas no invasivas que miden la masa ósea en distintas partes del cuerpo mediante técnicas ionizantes o no ionizantes[2]. Actualmente existen varios métodos con igual finalidad diagnóstica en medición de la DMO, entre los que se destaca la densitometría por ultrasonido (de menor costo, rapidez, ausencia de radiación, etc.) la multiespectrometría de radiofrecuencia ecográfica (R.E.M.S), tomografía cuantitativa computarizada (QTC de elevado costo, tiempo de realización, alta radiación, necesidad de personal especializado, etc.) y absorciometría de energía dual de rayos X (DXA)[2-4].

En los últimos 30 años la densitometría ósea se ha convertido en una técnica diagnóstica esencial para la valoración de la DMO, en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con trastornos que afectan a la mineralización ósea. Mide el contenido mineral inorgánico del hueso y es una de las evaluaciones más informativas de la calidad ósea e indirectamente de la resistencia de los huesos y el análisis del riesgo de fractura individual, se posiciona como la técnica de elección para evaluar la DMO, ya que es exacta, precisa y mínimamente invasiva[5]. La exploración DXA se basa en medir la transmisión y atenuación que sufren dos haces de rayos X al atravesar el cuerpo, uno de alta y otro de baja energía, los cuales nacen en una fuente emisora y llegan a una placa receptora con un coeficiente de atenuación que es diferente para cada tejido. Hasta mediados de los años 1980, las mediciones de la densidad ósea se utilizaban principalmente para la investigación, y fue sólo con la introducción de escáneres de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en 1987 que ingresaron a la práctica clínica habitual[3,5-8]. Al obtener la DMO de un determinado paciente, ésta debe ser considerada en función de los valores de su población control, bien respecto al pico de masa ósea de la población joven sana (T-score), bien respecto a su grupo de edad y sexo (Z-score). El uso práctico del DXA, experimentó un importante impulso tras la publicación de un informe técnico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994, surgiendo una definición operativa de osteoporosis, utilizando las técnicas de medición de masa ósea, definiendo la osteoporosis en mujeres blancas posmenopáusicas como puntuación T de DMO en la columna, la cadera o el antebrazo de ≤ - 2.5[5,6].

**Articulo recibido en:** junio 2024. **Aceptado para publicación en:** julio 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Lilia Uzcátegui. **Email:** uzcateguilr@hotmail.com

Sin embargo, ante un paciente con una fractura por fragilidad, se puede considerar un diagnóstico clínico de osteoporosis independientemente de los resultados de la DMO[4,5,6]. Así, los pacientes con T-scores en el rango de osteopenia y fracturas por fragilidad, también se le debe diagnosticar como osteoporosis[10,11].

Otro punto de interés es conocer qué riesgo tiene un individuo de padecer fracturas a lo largo de la vida en función al valor de la medición de la DMO, la capacidad de esta técnica para predecir fracturas, principal complicación de la osteoporosis, presenta una elevada especificidad pero una baja sensibilidad (no es útil para tamizado poblacional) y baja utilidad predictiva individual. La sensibilidad puede aumentarse empleando factores clínicos de predicción de la masa ósea, entre ellos, los más utilizadas son el osteoporosis risk assesment instrument (ORAI) y la simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE). Un avance reciente significativo es la evaluación del riesgo de fractura por la herramienta FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), que permite a los médicos utilizar información sobre los factores de riesgo clínicos de un paciente en combinación con una exploración DXA de cadera para evaluar la probabilidad en 10 años, de fractura para pacientes individuales; actualmente podemos utilizar el FRAX específico de nuestro país, el cual instamos a incorporarlo en la práctica clínica[12-15].

Sabemos, que la relación entre el DMO y la fractura es exponencial, se estima que por cada desviación estándar (DE) que la DMO disminuya, aumenta el riesgo en 1.5 a 2 veces, sin embargo, no puede determinarse con precisión cuáles personas presentarán fracturas en el futuro y cuáles no. Una alta proporción de fracturas por fragilidad ocurre en pacientes con osteopenia (valores del T-score -1.0 a ≥ -2.5) en DXA central (cadera o columna). Al combinar la DMO y los factores de riesgo clínico de fractura se puede identificar a los sujetos con alto riesgo de fractura, así que basarse únicamente en DXA central sigue siendo un desafío[14,15].

El papel clínico actual del DXA incluye: diagnóstico de osteoporosis, evaluación de riesgo de fracturas, monitorización del tratamiento antifractura, seguimiento de la respuesta al tratamiento, y más recientemente, el análisis de fractura vertebral y la puntuación ósea trabecular (TBS). Éste último es un parámetro de textura medido de forma no invasiva que se correlaciona con parámetros de microarquitectura ósea, la evaluación del estado nutricional por composición corporal, uso de modelos de elementos finitos, seguimiento ortopédico y de utilidad en medicina forense en una variedad de escenarios que van desde la estimación de la edad, sexo, ascendencia y maltrato infantil, etc., vemos una amplia variedad de parámetros, algunos son adecuados para su uso en la práctica clínica, mientras que otros están reservados para la investigación. Las exploraciones deben interpretarse utilizando la definición de puntuación T de la OMS para osteoporosis. Otras ventajas importantes de DXA incluyen tiempos de exploración cortos, de fácil configuración de pacientes para escaneo, baja dosis de radiación ionizante y una medición con precisión[7,9,16].

En el procesamiento del examen con el equipo DXA se reconstruyen las imágenes radiológicas de los sitios explorados, se delimitan las áreas de interés (ROI, region of interest), y se calcula la densidad areal. Este valor se compara contra una base de datos normalizada, que actualmente es NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), comparando al paciente con sujetos del mismo sexo y etnia, separadamente por la misma edad (Z-score) y por la edad en que se obtiene la masa ósea máxima (T-score). Los resultados de la exploración DXA de columna y cadera en mujeres posmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años se interpretan utilizando puntuaciones T de acuerdo con la definición de osteoporosis de la OMS[5,6].

La DXA, a pesar de ser una herramienta muy sensible, tiende a ser erróneamente considerada como una técnica rutinaria y automatizada, tiene algunas incertidumbres consideradas fuentes de

variabilidad como son los factores del paciente, del tecnólogo y el escáner DXA[4]. El factor de reproducibilidad de la medición de la DMO (precisión) está dado por la capacidad de obtener el mismo resultado con el mismo densitómetro y tecnólogo al medir a un paciente varias veces durante un corto período[5]. Acorde a recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD)[6], la DXA requiere una indicación apropiada, metodología cuidadosa e interpretación precisa, lo cual sólo es posible con la adecuada formación e interacción entre los encargados de la realización e informe del examen y los médicos clínicos que los solicitan[5,4,7,9].

Siguiendo los lineamientos de la ISCD y de la OMS, se recomienda utilizar la cifra de puntuación T más baja obtenida en posicionamiento de columna lumbar, cuello femoral y cadera total, en el diagnóstico de osteoporosis u osteopenia. Se sugiere no usar adjetivos para acompañar el diagnóstico de osteoporosis u osteopenia (por ejemplo, osteopenia modesta, osteoporosis marcada), excepto el adjetivo "grave" que está reservado para pacientes con fracturas de bajo impacto[5,9-11]. Se debe prestar especial atención al aumento de los valores de DMO, secundario a artefactos o condiciones óseas patológicas raras, se debe examinar cuidadosamente la imagen escaneada para asegurarse de que el escaneo se analice correctamente y no haya artefactos, que pueda afectar la interpretación. Actualmente no existe un acuerdo unánime sobre la definición de aumento de DMO, aunque algunos expertos han propuesto un punto de corte de puntuación Z/ puntuación T $\geq$+2.5 tanto en la columna como en el fémur.

Los resultados de DXA en niños y adultos menores de 50 años deben interpretarse utilizando puntuaciones Z y factores de riesgo[8,9] y los resultados no deben interpretarse utilizando solo las puntuaciones del Z-score; cuando es de -2.0 o menor, se define “por debajo del rango esperado para la edad y un Z-score por encima de -2.0 esta “dentro del rango esperado para la edad”[8,9]. El DXA en niños se debe realizar en centros especializados con experiencia en interpretación de exploraciones, adoptándose numerosos enfoques para informar las exploraciones DXA pediátricas tomando en cuenta la edad del niño, altura y madurez sexual[9,10].

Disponemos de una excelente herramienta que requiere ser manejada por personal bien capacitado y experimentado que opere un instrumento que haya sido mantenido y calibrado de acuerdo con los estándares del fabricante. Se requiere una evaluación de precisión y un cálculo del cambio mínimo significativo (LSC) por parte de cada tecnólogo de DXA para realizar comparaciones cuantitativas de mediciones seriadas de DMO. El LSC es el cambio más pequeño en la DMO que es estadísticamente significativo, generalmente con un nivel de confianza del 95%.

El uso de los modos de escaneo correctos, la colocación adecuada del paciente, el etiquetado uniforme del cuerpo vertebral y la detección del borde óseo, se encuentran entre los elementos esenciales para las comparaciones seriadas de la DMO. Los fabricantes de los equipos deben capacitar a los técnicos sobre la utilización y el análisis del equipo y se deben realizar pruebas fantasma periódicas para garantizar la estabilidad del equipo, así como pruebas de precisión para analizar el posicionamiento y el análisis de datos. En la medición absoluta de la DMO del cuerpo humano, es necesario aplicar y comparar la posición y condición, el grado de rotación, la región de interés y el área de exploración en la prueba de seguimiento, por lo tanto, mantener una excelente formación de los técnicos, la adecuada estandarización, una gestión eficaz de los datos y una presentación precisa de los mismos, y la interpretación correcta, puede minimizar la aparición de los errores[4,8,9].

A pesar de todo, tendremos errores en todos nuestros centros, un estudio retrospectivo italiano evaluando sus centros encontró que más del 90% de las pruebas densitométricas reportan al menos un error[8,9,23]. Es fundamental, por tanto, que la lectura del DXA por parte del endocrinólogo, el radiólogo o reumatólogo etc., no se limite al mero valor del T-score, sino que éste sea interpretado

críticamente teniendo en cuenta posibles errores y factores interferenciales. La exploración densitométrica suele estar condicionada por múltiples errores de procedimiento y la presencia de artefactos. Estos últimos representan la causa más frecuente de aumento focal de la DMO en la práctica clínica, dando lugar a resultados falsos negativos. Tras excluir la presencia de artefactos, un evento menos frecuente y más difícil de evaluar es el aumento de la DMO en relación con patologías óseas. La DXA vertebral, si es precisa, tiene la mayor sensibilidad diagnóstica, superior a la obtenida con la DXA femoral, sin embargo, especialmente en sujetos mayores de 65 años, los factores responsables de aumentos paradójicos de la DMO, que generan sobreestimación de la DMO por colapso vertebral, los cuales generalmente conducen la exclusión del análisis de las vértebras afectadas, disponiendo de al menos 2 vértebras evaluables para hacer diagnosticos[8,9,17-20], otras alteraciones a considerar en columna son las metástasis y la enfermedad de Paget.

Con respecto a la DXA femoral, no existen indicaciones específicas si medir el fémur derecho o izquierdo, lo importante es que esté libre de cirugías previas, prótesis o elementos metálicos que puedan interferir. En la DXA femoral es crítico el posicionamiento de la extremidad, la cual debe tener el eje longitudinal del fémur en posición vertical y un pequeño trocánter mínimamente evidente, indicativo de una correcta rotación interna[18].

Por estos hallazgos, los centros de densitometría ósea deben ser dirigidos por médicos debidamente entrenados en la medición de la DMO, que comprendan la importancia de los estándares de control de calidad de los equipos, disminuir los errores de adquisición, y demográficos, para realizar la adecuada interpretación e informe de los hallazgos. Los estudios de mala calidad pueden dar lugar a decisiones clínicas inapropiadas, generar gastos de atención médica innecesarios y ser perjudiciales para los pacientes[17,18.22].

Se pueden obtener garantías de alta calidad de la DXA mediante la educación, la capacitación y la certificación de los tecnólogos e intérpretes de DXA por parte de organizaciones como la ISCD, así como por las diferentes sociedades científicas involucradas en el diagnóstico de osteoporosis. Recientemente, en el Congreso Venezolano de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), en el módulo de Metabolismo Óseo y en el Congreso de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO) en precongreso, realizamos un taller interactivo y un curso de certificación en DXA respectivamente, con los médicos asistentes, para introducirlos en la adecuada interpretación del DXA, conducente a mejorar el uso de la herramienta que incluye la adecuada calibración en los centros densitómetros, acorde a las recomendaciones del fabricante y el manejo de las guías actuales de ISCD, así como la estandarización de las adquisiciones y análisis, lo que conducirá a disminuir los diferentes posibles errores en la colocación del paciente y la adquisición del escán, evitando errores en datos demográficos del paciente; instamos a que en los centros se mida y pese a los pacientes, no tomar el referente que aporta el paciente. Se debe insistir en reconocer los errores en la interpretación del escán por uso incorrecto de las regiones de interés, comparaciones no validas o mala interpretación de las gráficas, no es infrecuente encontrar estos errores.

Pero, ¿qué tan grave puede ser un mal reporte de DXA en términos de hacer daño a la salud del paciente?; un error puede conducir a diagnósticos equivocados, a tratamientos innecesarios recomendados (crónicos, caros e incómodos), a tratamientos necesarios no indicados, al aumento del número de fracturas y del número de muertes. Por otra parte, los resultados de la DXA pueden verse confundidos por: 1) errores en la colocación adecuada de ROI; 2) alteraciones por el movimiento del paciente durante el estudio, 3) fallas al identificar hardware superpuesto, calcificación, u otros objetos densos que puedan alterar la DMO; 4) y finalmente por otras enfermedades secundarias que, aunque no afecten las mediciones de DMO son en sí mismas de importancia clínica. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen hallazgos de imágenes en la DXA de columna lumbar y/o en la cadera

espurios, los médicos deben ser consciente de la gama de artefactos para interpretar los estudios, y poder pesquisar causas diferentes a la osteoporosis, estas condiciones representan un verdadero reto al momento de elaborar el informe de estos estudios. La relevancia para la condición médica del paciente, derivada de una región con una DMO disminuida o elevada artificialmente, debe ser descontada como una medida confiable de masa ósea para el propósito de predecir el riesgo de fractura. En la columna, esto puede implicar excluir cuerpos vertebrales individuales del análisis, y en otras ocasiones, requerirá el abandono de esta adquisición por completo; cuando la alteración se localiza en la región de la cadera y se deba descartar, se recomienda utilizar la cadera contralateral o el antebrazo, como un sitio de medición alternativo[18,19,21,22].

Sin embargo, el cumplimiento de las directrices de la ISCD conduce a tener un mayor éxito en dar una interpretación adecuada de los hallazgos de densitometría en nuestros pacientes con la correspondiente toma de decisiones acorde al contexto clínico. Nuestras Sociedades Científicas deben promover el mantenimiento de actividades conducentes a la formación médica continua y a talleres de certificación de médicos y tecnólogos en el área de la densitometría que estimulen al control de calidad, interpretación adecuada y ampliar la utilidad clínica de esta herramienta en el campo médico que actualmente es subutilizada. Esta revolución tecnológica ha cambiado la historia natural de muchas enfermedades que se pueden diagnosticar antes y con mayor precisión y mejorar los tratamientos a medida que avanzan, tenemos herramientas, tecnologías y capacidades, las cuales no deben ser fines en sí mismos, sino medios para que los médicos realicen sus funciones sociales y científicas, centradas es un marco ético, de manera más eficaz y conducente a brindar un procedimiento diagnóstico y un apoyo para las intervenciones que implican un avance beneficioso para el colectivo y que al final resulte en un tratamiento acorde a la búsqueda de la mejoría de los pacientes y de la restitución de su salud[18,23-25].

Se puede concluir que la DXA sigue siendo un método seguro y de bajo costo para medir la densidad ósea, tanto para evaluar el riesgo de fractura como para controlar la respuesta al tratamiento. Dada la alta prevalencia de osteoporosis y la morbilidad y mortalidad asociadas con las fracturas por fragilidad, la medición de la DMO sigue siendo una importante intervención de salud pública.

Los centros de DXA deben comprender y adherirse a las posiciones oficiales de la ISCD y las mejores prácticas de DXA; la acreditación de los centros brinda garantía de cumplimiento de los estándares de calidad de la DXA.

Existen numerosas fuentes de error que puede alterar la medición y el diagnóstico de la DMO. Los errores relacionados con este examen siguen siendo muy comunes y pueden afectar significativamente el diagnóstico y la terapia finales. Los Médicos que interpretan exploraciones DXA deben constantemente revisar las imágenes y familiarizarse con los efectos de los artefactos, así como otras fuentes comunes de datos inexactos.

A pesar de los avances tecnológicos, la Densitometría Ósea continuará necesitando de la buena preparación de Médicos para su interpretación, y de los Técnicos para su ejecución.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no presenta conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zambrano Flores DP, Briones Arias CG, Ormaza Shiguango JA, Valdez Banshuy WD. Imagenología y su relación con el paciente. Recimundo 2022;6:681-688. Doi: 10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.681-688.
2. Biver E. Noninvasive imaging techniques and fracture risk assessment Chapter 64 In: Marcus and Feldman's Osteoporosis. 2021 Elsevier 1535-1543. Doi: 10.1016/B978-0-12.
3. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, et al: Noninvasive assessment of bone mineral and structure:

state of the art. J Bone Miner Res 1996;11:707-730. Doi: 10.1002/jbmr.5650110602.

4. Oruetay R, Gómez-Caro S. Formación continuada-recomendaciones de buena práctica clínica. Interpretación de la densitometría ósea. Medicina de Familia, Semergen 2009;36:27-30.
5. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva, Switzerland, WHO, 1994
6. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994;4:368-381.
7. Carey JJ, Buehring B. Current imaging techniques in osteoporosis. Clin Exp Rheumatol 2018;36 (Suppl. 114):S115-S126.
8. Bennett HS, Dienstfrey A, Hudson LT, Oreskovic T, Fuerst T,Shepherd J. Standards and measurements for assessing bone health-workshop report co-sponsored by the international society for clinical densitometry (ISCD) and the national institute of standards and technology (NIST). J Clin Densitom 2006;9:399-405. doi: 10.1016/j.jocd.2006.06.003.
9. Krueger D, Tanner B, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, Rosen HN, Shuhart C. DXA reporting updates: 2023 official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2024;27:101437. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101437.
10. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N, International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;17:275-280. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.
11. Gómez O, Talero AP, Zanchetta MB, Madeira M, Moreira CA, Campusano C, Orjuela AM, Cerdas S, de la Peña-Rodríguez MM, Reza1 AA, Velazco C, et al. Diagnostic, treatment, and follow-up of osteoporosis--position statement of the Latin American Federation of Endocrinology. Arch Osteoporos 2021;16:114. doi: 10.1007/s11657-021-00974-x.
12. FRAX-WHO. Fracture Risk Assessment Tool. Accessed February 20, 2009. Available at: http://www. shef.ac.uk/FRAX.
13. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, Campusano C, Orces CH, Riera G, Johansson H, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. Osteoporos Int 2018;29:707-715. doi: 10.1007/s00198-017-4341-4.
14. Schuit SCE, Van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34:195-202. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.001.
15. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporos Int 2009;20:275-282. doi: 10.1007/s00198-008-0657-4.
16. Ulivieri FM, Rinaudo L. Beyond bone mineral density: a new dual x-ray absorptiometry index of bone strength to predict fragility fractures, the Bone Strain Index. Front Med (Laussanne) 2021;7:590139. Doi: 10.3389/fmed.2020.590139.
17. Fatima N, Uz Zaman M, Saleem S, Hameed N, Bano J. Discordant interpretation of serial bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry using vendor's and institutional least significant changes: Serious impact on decision-making, World J Nucl Med 2018;17:236-240. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_69_17.
18. Spiro AJ, Hoang TD, Shakir MK. Artifacts affecting dual-energy X-ray absorptiometry measurements. AACE Clin Case Rep 2019;5:e263-266. doi: 10.4158/ACCR-2019-0031.
19. Whyte MP. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density: BMD Z > or = + 2.5 is not 'normal'. J Clin Densitom 2005;8:1-6. doi: 10.1385/jcd:8:1:001.
20. Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. Rheumatology 2013;52:968-985. doi: 10.1093/rheumatology/ket007.
21. De Vincentis S, Taliani E, Ambrosio MR, MadeoB. Densitometria Ossea (DEXA): come interpretarla evitando le trappole. L'Endocrinologo 2021;22 (Suppl 1):77-80.
22. Blake GM, Fogelman I. An Update on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. Semin Nucl Med 2010;40:62-73. Doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.08.001.
23. Gani LU, Sritara C, Blank RD, Chen WW, Gilmour J, Dhaliwal R, Gill R. Follow-up bone mineral density testing: 2023 official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2024;27:101-440. Doi: 10.1016/j.jocd.2023.101440.
24. The International Society for Clinical Densitometry. Official Positions – Adult. ISCD 2019. Accessed February 20, 2023. Available at: http://www.iscd.org/visitors/positions/official.cfm.
25. Shuhart C, Cheung A, Gill R, Gani L, Goel H, Szalat A. Executive summary of the 2023 adult position development conference of the International Society for Clinical Densitometry: DXA Reporting, Follow-up BMD Testing and Trabecular Bone Score Application and Reporting. J Clin Densitom 2024;27:101-435.

# ADIPOCINAS EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

***Jorly Mejia-Montilla[1], Nadia Reyna-Villasmil[1], Andreina Fernández-Ramírez[1], Eduardo Reyna-Villasmil[2].***

[1]Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. [2]Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 54-63**

## RESUMEN

La obesidad visceral y la resistencia a la insulina son características de un grupo de condiciones conocidas como síndrome metabólico. Esta condición aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. La hipertensión arterial, los trastornos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y purinas son otros rasgos que la distinguen. Mediante la producción de adipocinas y sustancias pro-inflamatorias, el tejido adiposo visceral participa activamente en las alteraciones metabólicas. La alta frecuencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos con síndrome metabólico y su correlación con la obesidad visceral también parece estar relacionada con la alteración de la secreción de adipocinas. Estas sustancias (leptina, adiponectina, resistina y apelina) pueden contribuir al desarrollo de la insulinorresistencia, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, dislipidemia y aterosclerosis, lo que contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial y otras patologías cardiovasculares. Algunas tienen efectos metabólicos negativos y aumentan el riesgo de patologías cardiovasculares, mientras que otras tienen efectos protectores. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos de las adipocinas sobre la obesidad y el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Adipocinas; síndrome metabólico; obesidad; enfermedades cardiovasculares.

# ADIPOKINES ON OBESITY AND METABOLIC SYNDROME.

## ABSTRACT

Visceral obesity and insulin resistance are characteristic of a group of conditions known as metabolic syndrome. This condition increases the risk of cardiovascular disease and mortality. Arterial hypertension and disorders of carbohydrate, lipid, and purine metabolism are other distinguishing features. Through the production of adipokines and pro-inflammatory substances, visceral adipose tissue actively participates in metabolic disturbances. The high frequency of cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome and its correlation with visceral obesity also seem to be related to altered adipokine secretion. These substances (leptin, adiponectin, resistin, and apelin) can contribute to the development of insulin resistance, alterations in carbohydrate metabolism, dyslipidemia, and atherosclerosis, which contribute to the development of arterial hypertension and other cardiovascular pathologies. Some have negative metabolic effects and increase the risk of cardiovascular pathologies, while others have protective effects. The aim of this review was to analyze the effects of adipokines on obesity and metabolic syndrome.

**Keywords:** Adipokines; metabolic syndrome; obesity; cardiovascular diseases..

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) está caracterizado por la combinación de alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y purinas, así como la presencia de la hipertensión arterial sistémica (HTA)[1]. La conexión entre la obesidad, la HTA y la gota ha sido descrita desde princi-

**Articulo recibido en:** enero 2024. **Aceptado para publicación en:** mayo 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Eduardo Reyna-Villasmil. **Email:** sippenbauch@gmail.com

pios del siglo pasado, pero no fue hasta la segunda mitad del siglo XX que se demostró que los principales factores en el desarrollo de esta afección son la obesidad visceral abdominal y la insulinorresistencia (IR)[2].

La incidencia del SM en la población es del 20 - 40% y es más común en personas de mediana edad, alcanzando 30 - 40% en este grupo etario[3]. El diagnóstico de SM aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 e HTA entre 3 y 6 veces comparada con la población sana[4-6]. En las últimas dos décadas, el SM ha estado en el foco de diferentes especialidades. Esto es debido a su alta prevalencia mundial, así como su impacto negativo en el desarrollo de DM tipo 2, enfermedades cardiovasculares y mortalidad asociada[7].

El SM también está asociado a alteraciones de la función de filtración renal, microalbuminuria, rigidez arterial, hipertrofia miocárdica y disfunción diastólica, entre otras. Además, estos trastornos aparecen en forma independiente a la HTA[3]. En pacientes ancianos con SM e ictus isquémico existe aumento significativo en la frecuencia de prolongación del intervalo Q-T y valores de presión arterial menores, lo que aumenta el riesgo de hipoperfusión y el desarrollo de arritmias mortales[8]. Además, la obesidad y la DM tipo 2 empeoran el pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica[9] y el curso del período agudo de infarto de miocardio, aumentando el riesgo de arritmias[10].

Varios estudios han planteado la posibilidad de que las adipocinas (leptina, resistina, adiponectina y otras) sean el posible vínculo entre obesidad y SM, contribuyendo a alteraciones como dislipidemia, IR y aterosclerosis. La elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos con SM y su asociación con la obesidad visceral también puede estar asociada a la alteración de la secreción de adipocinas. Además, estas alteraciones contribuyen a la aparición de un estado pro-inflamatorio[7-10]. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos de las adipocinas en la obesidad y el síndrome metabólico.

## OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

La incidencia del SM suele coincidir con el porcentaje de diagnóstico de obesidad y DM tipo 2[11]. Sin embargo, la obesidad no siempre es sinónimo de SM. Existen sujetos obesos que son sanos desde el punto de vista metabólico, con sensibilidad a la insulina normal, sin HTA y/o dislipidemia. Estudios epidemiológicos sugieren que estos sujetos pueden representar una proporción importante entre pacientes obesos[12]. Sin embargo, no existen criterios uniformes para clasificar a los pacientes que tienen obesidad metabólicamente saludable, y su incidencia varía entre los diferentes estudios. Algunos autores sugieren que la incidencia de obesidad metabólicamente saludable puede oscilar entre 12 y 35% dependiendo de los criterios diagnósticos. Al mismo tiempo, existe correlación negativa entre el aumento del índice de masa corporal y la proporción de individuos con el fenotipo. Esto sugiere que esta condición es más común en personas con menor obesidad[13]. Por lo tanto, la evaluación aislada del índice de masa corporal no es suficientemente informativa en función de pronóstico de trastornos metabólicos y riesgo de enfermedad cardiovascular.

La circunferencia de la cintura es otra variable utilizada como parámetro antropométrico adicional para establecer el tipo de obesidad. El aumento de sus valores indica la distribución del tejido adiposo visceral (abdominal), el cual es el principal componente del SM. Además, este indicador está asociado con eventos cardiovasculares adversos. En pacientes con fibrilación auricular, el aumento en el valor de la circunferencia de la cintura está acompañado de aumento del tamaño de la aurícula izquierda y la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda[14].

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.

La dificultad de integrar las diversas definiciones de SM es uno de los problemas más importantes para su diagnóstico e identificación de su prevalencia. Las de la Organización Mundial de

la Salud, el National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel y la Federación Internacional de Diabetes han sido las más utilizadas (tabla 1)[15]. A pesar de que cada definición tiene características similares, los factores que diferencian las definiciones hacen que los parámetros para integrar la información sean complicados en términos de aplicabilidad, uniformidad y valores predictivos positivos.

La relación entre todos estos criterios es la IR, la cual aumenta el tono vascular, estimula la proliferación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos y contribuye a la dislipidemia, lo cual conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La obesidad visceral es el principal criterio para el diagnóstico del SM. Este es un potente factor de riesgo para varios trastornos metabólicos y lleva al desarrollo de IR e hiperinsulinemia compensatoria[16-18].

**Tabla I.** Criterios diagnósticos de síndrome metabólico más comunes.

| **Criterio diagnóstico.** | **Obesidad abdominal. (Centímetros).** | **Triglicéridos (mg/dL).** | **Lipopproteinas de alta densidad (mg/dL).** | **Presión arterial. (mm de Hg)** | **GLUCEMIA mg/dl** |
|---|---|---|---|---|---|
| Federación Internacional de Diabetes, 2005 Diagnóstico obesidad abdominal + ≥ 2 componentes<br><br>(Valores para sujetos asiáticos). | Hombres ≥ 90<br>Mujeres ≥ 80 | ≥ 150 | Hombres < 40<br>Mujeres < 50<br>ó tratamiento para dislipidemia | ≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo | ≥ 100 ó diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. |
| National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel, 2005 Diagnóstico ≥ 3 componentes | Hombres >102<br>Mujeres > 88 | ≥ 150 | Hombres < 40<br>Mujeres < 50<br>ó tratamiento para dislipidemia | ≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo | Glucosa en ayunas ≥ 110 inicial o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. |
| Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2007 Diagnóstico obesidad abdominal + ≥ 2 componentes<br><br>(Valores para sujetos latinoamericanos). | Hombres ≥ 94<br>Mujeres ≥ 88 | ≥ 150 ó tratamiento para dislipidemia | Hombres < 40<br>Mujeres < 50<br>ó tratamiento para dislipidemia | ≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo | Glucosa en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. |
| Criterios armonizados, 2009 Diagnóstico ≥ 3 componentes<br><br>(Valores para sujetos latinoamericanos). | Hombres ≥ 94<br>Mujeres ≥ 88 | ≥ 150 ó tratamiento para dislipidemia | Hombres < 40<br>Mujeres < 50 | ≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo | ≥ 100 o diagnóstico de diabetes mellitus 2 o tratamiento diabetes mellitus tipo 2. |

Tomado de González-Chávez y col[15].

Existen dos tipos de depósito de tejido adiposo blanco en el cuerpo: visceral (abdominal) y subcutáneo. Los adipocitos, dentro de cualquiera de los depósitos, pueden tener naturaleza heterogénea tanto del punto de vista genético como metabólico. La grasa abdominal tiene propiedades que conducen a IR, mientras que la grasa subcutánea no produce trastornos metabólicos e incluso, en algunos casos, puede ser protectora contra la aparición del SM[19,20]. En los sujetos obesos los depósitos abdominales presentan hipertrofia de los adipocitos acompañada de infiltración por macrófagos y linfocitos, aumento en la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias, sustancias vasoconstrictoras y pro-coagulantes que contribuyen a la disfunción endotelial y remodelación del sistema cardiovascular. Además, los adipocitos hipertróficos experimentan aumento de la lipólisis, conduciendo a la liberación masiva de ácidos grasos libres a la circulación sanguínea, formación de depósitos de grasa ectópica, inflamación crónica e IR[21].

## ADIPOCINAS

La grasa abdominal es activa desde el punto de vista hormonal, produciendo sustancias biológicamente activas, denominadas adipocinas, las cuales tienen un papel central en el desarrollo de IR. El cambio patológico en las concentraciones séricas, funciones y señalización de estas sustancias en pacientes con SM es causado por la obesidad. Existe evidencia que demuestra anomalías en las concentraciones de leptina, resistina y adiponectina en pacientes obesos comparados con pacientes con peso normal[22,23].

### Leptina

Es la adipocina más estudiada. Es conocido que la hiperleptinemia está fuertemente asociada a la obesidad. Varios estudios han demostrado que los sujetos obesos tienen concentraciones más elevadas comparadas con individuos no obesos. Además, las concentraciones séricas presentan correlación positiva y significativa con la severidad de la obesidad, tanto en hombres como en mujeres[24-26], así como con el grado de hipertrofia de los adipocitos subcutáneos[27].

La función principal de la leptina es controlar la ingesta de alimentos. Las concentraciones séricas dependen del tipo de dieta: cuando se consumen alimentos ricos en grasas, sus concentraciones aumentan y disminuyen durante el ayuno y con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3[28-30]. Estudios experimentales en animales y observacionales en humanos con mutaciones tanto en la leptina como en sus receptores, han demostrado la presencia de hiperfagia y obesidad severa. El tratamiento con leptina recombinante lleva a la mejoría del cuadro clínico. Sin embargo, en otras causas de obesidad, el efecto es menor, lo que indicaría una posible resistencia a la leptina en pacientes obesos[31,32]. Una de las razones de la resistencia es la autosupresión, por la cual la leptina estimula la expresión del supresor de señalización de la citoquina-3, que inhibe su señalización y lleva a disminución de la sensibilidad[28].

El estrés también afecta la secreción de leptina. Según una serie de estudios recientes, la obesidad está asociada al desarrollo de estrés del retículo endoplásmico y a la activación de sus respuestas al estrés (respuesta a proteínas no plegadas) en tejidos metabólicamente activos, lo que contribuye al desarrollo de resistencia tanto a la insulina como a la leptina, inflamación y desequilibrio energético relacionados con la obesidad. Este parece ser el mecanismo central que subyace al desarrollo de la resistencia a la leptina asociada a la obesidad y a la alteración de la homeostasis energética[33].

La hiperleptinemia también ha sido asociada a la IR e hiperinsulinemia[25,34], lo que sugiere que las altas concentraciones séricas pueden ser predictoras del desarrollo de IR y otros trastornos metabólicos en sujetos obesos[25]. Esta condición también es común en pacientes con DM tipo 2, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad[35,36]. Algunos investigadores han propuesto su uso como diana terapéutica para el tratamiento. Por otra parte, existe evidencia de disminución de las concentraciones séricas en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2[37].

La leptina también contribuye en forma parcial al desarrollo de la HTA. Varios estudios han demostrado altas concentraciones en pacientes hipertensos comparados con individuos normotensos[34,38]. Esto puede deberse a inducción del aumento de la rigidez vascular, contribuyendo a la patogénesis de la HTA y al daño de los diferentes órganos diana[38]. En mujeres hipertensas y obesas, las concentraciones de leptina aumentaron en relación positiva con el grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo[40]. Además, la hiperleptinemia en pacientes jóvenes obesos tiene efectos sobre la remodelación miocárdica[24].

La leptina también ha estado relacionada con otras condiciones cardiovasculares. Las concentraciones elevadas aumentan la frecuencia y el riesgo de recurrencias de fibrilación auricular. En pacientes con infarto agudo de miocardio, las concentraciones presentan correlaciones significativas con las concentraciones de troponina, por lo que puede ser considerado un elemento adicional de la remodelación miocárdica post-infarto[41].

## Adiponectina

Este péptido es secretado por los adipocitos y es un vínculo importante entre la obesidad, IR e inflamación[42]. Los principales receptores de adiponectina son AdipoR-1 y AdipoR-2. El AdipoR-1 está en tejido muscular, cutáneo y adiposo subcutáneo. Tiene mayor afinidad por el dominio globular de la adiponectina. El AdipoR-2 está presente en el tejido hepático y puede unirse a todas las formas moleculares de adiponectina o a la molécula descompuesta[42-44]. Las mutaciones y variantes polimórficas del gen de la adiponectina están asociadas a diversas anomalías metabólicas y mayor riesgo de patología cardiovascular. La evidencia demuestra asociaciones significativas de 6 polimorfismos del gen con el desarrollo de DM tipo 2[45].

La adiponectina es una de las pocas adipocinas que tienen efectos positivos tanto anti-aterogénicos como cardioprotectores, ya que aumenta la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de las células beta pancreáticas. En el músculo, la adiponectina actúa a través de AdipoR1, activando la proteína quinasa activada por 5′AMP, mientras que el tejido hepático actúa sobre ambos receptores para suprimir la producción hepática de glucosa[46,47]. También tiene efectos positivos directos sobre el tejido adiposo: aumenta la densidad mitocondrial y la transcripción de factores asociados a la esterificación de los ácidos grasos libres, a la vez que disminuye el tamaño de los adipocitos. También tiene un efecto protector sobre el desarrollo del SM[48].

El efecto protector de la adiponectina es atribuido a sus propiedades anti-inflamatorias, lo cual es opuesto a la leptina. Esta última aumenta la concentración de citosinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral-α e interleucina-6), aumentando la IR y el riesgo de DM tipo 2. La adiponectina disminuye la expresión y liberación de estos mediadores pro-inflamatorios y evita la aparición de trastornos metabólicos[49-51]. Tanto la leptina como la adiponectina pueden ser marcadores de actividad inflamatoria del tejido adiposo y pueden utilizarse para predecir el desarrollo y la severidad de los trastornos metabólicos[52].

La disminución de las concentraciones de adiponectina indica la aparición de varias condiciones como obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria y DM tipo 2[22,42]. Varios estudios han demostrado la disminución significativa de las concentraciones de adiponectina en sujetos con obesidad y DM tipo 2, así como la asociación entre hipoadiponectinemia e IR[26,35,53-55]. Por otra parte, algunos investigadores han sugerido que las concentraciones séricas pueden ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la DM tipo 2[54], así como un marcador de IR[54]. Aunque algunos datos indican que la hipoadiponectinemia observada en sujetos obesos no es un factor causal en el desarrollo de la DM tipo 2[56].

La adiponectina ejerce efectos cardioprotectores activando y fosforilando la adenosina monofosfato-quinasa. También tiene efectos directos sobre el endotelio vascular, disminuyendo la respuesta pro-inflamatoria a lesiones mecánicas y mejorando la protección endotelial en individuos con deficiencia de apolipoproteína E[42]. Además, tiene efectos sobre el metabolismo lipídico al aumentar las concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad y disminuir las concentraciones de triglicéridos. Existe evidencia de asociación entre las bajas concentraciones de adiponectina con dislipidemia en individuos obesos y DM tipo 2, lo que indicaría posibles efectos anti-aterogénicos[35,52,53].

La hipoadiponectinemia está asociada al desarrollo y aumento del riesgo de patología cardiovascular. Por una parte, las concentraciones de adiponectina son menores en pacientes hipertensos comparados con pacientes normotensos. Además, existe una asociación inversa entre las concentraciones y la frecuencia del consumo de tabaco, debido a la pérdida de la capacidad del tejido adiposo para sintetizar adiponectina, lo que contribuye al aumento del riesgo cardiovascular en fumadores[38]. Las concentraciones de adiponectina en pacientes con infarto agudo de miocardio presentan correlación inversa con las concentraciones sanguíneas de troponinas, por lo que es posible que tengan propiedades protectoras en casos graves.

Además, en el período agudo del infarto de miocardio, se demostró que existe correlación negativa entre las concentraciones de adiponectina tanto con el índice de IR como con los valores de glucemia[41]. Finalmente, la disfunción diastólica, que es común en sujetos obesos, está acompañada de disminución de sus concentraciones séricas[40].

La hipoadiponectina tiene consecuencias negativas para el desarrollo del SM y las enfermedades cardiovasculares. Las concentraciones más elevadas de adiponectina son indicadoras de un mejor control glucémico. Es posible que las medidas terapéuticas dirigidas a aumentar sus concentraciones puedan ser útiles para mejorar el control de la DM tipo 2. Las concentraciones séricas en pacientes obesos aumentan con la pérdida de peso en sujetos con y sin DM tipo 2, lo cual es acompañado por disminución de sustancias pro-inflamatorias. Cambios dietéticos, como consumo de pescado, suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y consumo de café, contribuyen a aumentar las concentraciones séricas[29]. Algunos anti-hipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina) al igual que glimepirida, glitazonas, fenofibrato e inhibidores de SGLT-2 también aumentan las concentraciones séricas de adiponectina[22,42]. No obstante, no todos los fármacos tienen el mismo efecto. Por ejemplo, el azilsartán medoxomil produce mayor aumento comparado con losartán, valsartán y telmisartán, así como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina[57,58].

**Resistina**

Es producida por adipocitos del tejido adiposo visceral y recibió ese nombre por su capacidad para inducir IR en modelos animales. En humanos, algunos estudios han demostrado su valor en la predicción de DM tipo 2[59,60], mientras que otros investigadores han demostrado el aumento de sus concentraciones séricas en sujetos con obesidad y con DM[34,35]. Sin embargo, aún existen dudas sobre sus mecanismos específicos de acción. En seres humanos, es producida por los macrófagos, lo que sugiere que sus efectos están relacionados con la inflamación[61,62]. Existe evidencia de que la forma oligomérica estimula la producción de citoquinas pro-inflamatorias en humanos[63].

Varios estudios han demostrado la asociación entre las concentraciones séricas elevadas de resistina y la patología cardiovascular. En pacientes con DM tipo 2, la resistina es un predictor de eventos cardiovasculares severos y mortalidad por todas las causas, ya que se ha comprobado que está involucrada con el desarrollo de aterosclerosis[64,65]. Esto ocurre a través del aumento de la proliferación y migración de las células endoteliales y del músculo liso vascular y favorece la permeabilidad endotelial. Las concentraciones elevadas de resistina también están asociadas al aumento de la recurrencia de eventos coronarios[66,67]. De igual forma, una investigación demostró que las concentraciones elevadas de resistina son un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo[68].

Algunos estudios clínicos han demostrado que las concentraciones séricas de resistina son más elevadas en pacientes con HTA[69]. Al mismo tiempo, las concentraciones séricas aumentan en presencia de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo[38]. La resistina también tiene efectos sobre la remodelación miocárdica en pacientes jóvenes obesos[24].

**Apelina**

Esta adipocina es relativamente desconocida. Sus concentraciones séricas aumentan en los sujetos obesos y está directamente relacionado con la cantidad de tejido adiposo visceral. se ha demostrado una asociación positiva con la circunferencia de la cintura y con la relación cintura/cadera[70]. Esto puede indicar que el contenido de apelina está determinado no solo por la presencia de obesidad, sino por la IR asociada a ésta, ya que existen informes de concentraciones elevadas en sujetos obesos con hiperinsulinemia[71]. Además, existen evidencias de aumento de las concentraciones en pacientes con DM tipo

2[72-74]. Un estudio demostró que las concentraciones séricas de apelina aumentan en pacientes con DM tanto tipo 1 como tipo 2. Sin embargo, las concentraciones son más altas en los pacientes con DM tipo 1[75]. En pacientes diabéticos tipo 2 las concentraciones séricas muestran una correlación significativa con las concentraciones de hemoglobina glicosilada. Esto puede indicar su participación en el equilibrio glucémico y su efecto sobre la sensibilidad a la insulina[72].

Las concentraciones séricas de apelina también pueden contribuir en cierta medida al desarrollo de la HTA. Los resultados de una investigación demostraron que los individuos hipertensos presentaban concentraciones más bajas que los sujetos normotensos. También demostraron una disminución de las concentraciones en pacientes hipertensos con DM tipo 2 comparado con aquellos individuos sin HTA, al igual que una asociación negativa con la duración de la HTA y los valores de presión arterial diastólica[76]. Otro estudio demostró que la disfunción de las concentraciones séricas está asociada con mayor riesgo de HTA[77]. Es posible que estos hallazgos indiquen que la apelina tiene un efecto vasodilatador y el agotamiento de este efecto protector en HTA a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

La etiopatogenia del SM y la fisiopatología de la obesidad son complejas y aun no son bien comprendidas. La actividad hormonal del tejido adiposo abdominal tiene un papel central en todas las alteraciones metabólicas. Además, las adipocinas están involucradas en la aparición de otros componentes como son HTA, DM tipo 2 y dislipidemia. Diferentes estudios indican que las alteraciones de concentraciones séricas y funciones tanto sobre el tejido adiposo como el resto de los tejidos periféricos pueden llevar al desarrollo de diferentes trastornos metabólicos. En la actualidad, existen evidencias sobre los efectos de la leptina y adiponectina en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Sin embargo, los efectos de la resistina y la apelina son menos conocidos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, Bilu C, El-Osta A, Einat H, Kronfeld-Schor N. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! J Intern Med 2019;286:181-191. doi: 10.1111/joim.12924.
2. Martemucci G, Fracchiolla G, Muraglia M, Tardugno R, Dibenedetto RS, D'Alessandro AG. Metabolic syndrome: A narrative review from the oxidative stress to the management of related diseases. Antioxidants (Basel) 2023;12:2091. doi: 10.3390/antiox12122091.
3. Gharipour M, Nezafati P, Sadeghian L, Eftekhari A, Rothenberg I, Jahanfar S. Precision medicine and metabolic syndrome. ARYA Atheroscler 2022;18:1-10. doi: 10.22122/arya.2022.26215.
4. Pirkle CM, Guerra RO, Gómez F, Belanger E, Sentell T. Socioecological factors associated with hypertension awareness and control among older adults in Brazil and Colombia: Correlational analysis from the international mobility in aging study. Glob Heart 2023;18:66. doi: 10.5334/gh.1282.
5. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle GD. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract 2019;157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
6. Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes mellitus and prevalence of other comorbid conditions: A systematic review. Cureus 2023;15:e49374. doi: 10.7759/cureus.49374.
7. Bhagwat Y, Kumar S. A Review on case burden of diabetes mellitus before and after the implementation of national programme for prevention and control of cancer, diabetes, cardiovascular diseases and stroke. Cureus 2023;15:e49446. doi: 10.7759/cureus.49446.
8. Li X, Li X, Fang F, Fu X, Lin H, Gao Q. Is metabolic syndrome associated with the risk of recurrent stroke: A meta-analysis of cohort studies. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017;26:2700-2705. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.014.
9. Khan MS, Rashid AM, Shafi T, Ferreira JP, Butler J. Management of heart failure with reduced ejection fraction in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Semin Nephrol 2023;43:151429. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151429.
10. Mohamud MFY. Epidemiological characteristics and risk factors associated with acute myocardial infarction in Somalia: A single-center experience. Int J Gen Med 2022;15:7605-7617. doi: 10.2147/IJGM.S383690.
11. Strauss M, Lavie CJ, Lippi G, Brzęk A, Vollenberg R, Sanchis-Gomar F, Leischik R. A systematic review of prevalence of metabolic syndrome in occupational groups - Does occupation matter in the global epidemic of metabolic

syndrome? Prog Cardiovasc Dis 2022;75:69-77. doi: 10.1016/j.pcad.2022.09.003.

12. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Obes Rev 2014;15:504-515. doi: 10.1111/obr.12157.
13. Pelczyńska M, Miller-Kasprzak E, Piątkowski M, Mazurek R, Klause M, Suchecka A, Bucoń M, Bogdański P. The role of adipokines and myokines in the pathogenesis of different obesity phenotypes-new perspectives. Antioxidants (Basel) 2023;12:2046. doi: 10.3390/antiox12122046.
14. Lee YS, Yang PS, Jang E, Kim D, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Sung JH, Pak HN, Lee MH, et al. Association between obesity and heart failure and related atrial fibrillation: patient-level data comparisons of two cohort studies. Yonsei Med J 2024;65:10-18. doi: 10.3349/ymj.2023.0264.
15. González-Chávez A, Gómez-Miranda JE, Elizondo-Argueta S, Rangel-Mejía MP, Sánchez-Zúñiga MJ. Guía de práctica clínica de síndrome metabólico. Rev ALAD 2019;9:179-200. doi: 10.24875/ALAD.19000381.
16. Wright H, Handu M, Jankeel A, Messaoudi I, Varlamov O. Short-term caloric restriction attenuates obesity-induced pro-inflammatory response in male rhesus macaques. Nutrients 2020;12:511. doi: 10.3390/nu12020511.
17. Ehrlich KC, Lacey M, Baribault C, Sen S, Esteve PO, Pradhan S, Ehrlich M. Promoter-adjacent DNA hypermethylation can downmodulate gene expression: TBX15 in the muscle lineage. Epigenomes 2022;6:43. doi: 10.3390/epigenomes6040043
18. Hagberg CE, Li Q, Kutschke M, Bhowmick D, Kiss E, Shabalina IG, Harms MJ, Shilkova O, Kozina V, Nedergaard J, et al. Flow cytometry of mouse and human adipocytes for the analysis of browning and cellular heterogeneity. Cell Rep 2018;24:2746-2756.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.006.
19. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. Nat Rev Mol Cell Biol 2019;20:242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
20. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2007;116:39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
21. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired adipogenesis and dysfunctional adipose tissue in human hypertrophic obesity. Physiol Rev 2018;98:1911-1941. doi: 10.1152/physrev.00034.2017.
22. Farooq R, Amin S, Hayat Bhat M, Malik R, Wani HA, Majid S. Type 2 diabetes and metabolic syndrome - adipokine levels and effect of drugs. Gynecol Endocrinol 2017;33:75-78. doi: 10.1080/09513590.2016.1207165.
23. Sierawska O, Sawczuk M. Interaction between selected adipokines and musculoskeletal and cardiovascular systems: A review of current knowledge. Int J Mol Sci 2023;24:17287. doi: 10.3390/ijms242417287.
24. Kozioł-Kozakowska A, Januś D, Stępniewska A, Szczudlik E, Stochel-Gaudyn A, Wójcik M. Beyond the metabolic syndrome: Non-obvious complications of obesity in children. Children (Basel) 2023;10:1905. doi: 10.3390/children10121905.
25. Martins Mdo C, Lima Faleiro L, Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. Rev Port Cardiol 2012;31:711-719. doi: 10.1016/j.repc.2012.08.002.
26. Liu W, Zhou X, Li Y, Zhang S, Cai X, Zhang R, Gong S, Han X, Ji L. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. Medicine (Baltimore) 2020;99:e19052. doi: 10.1097/MD.0000000000019052.
27. Schmid A, Arians M, Burg-Roderfeld M, Karrasch T, Schäffler A, Roderfeld M, Roeb E. Circulating adipokines and hepatokines serve as diagnostic markers during obesity therapy. Int J Mol Sci 2022;23:14020. doi: 10.3390/ijms232214020.
28. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. Domest Anim Endocrinol 2020;73:106472. doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106472.
29. Farimani AR, Hariri M, Azimi-Nezhad M, Borji A, Zarei S, Hooshmand E. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2018;55:641-652. doi: 10.1007/s00592-018-1110-6.
30. Umbayev B, Saliev T, Safarova Yantsen Y, Yermekova A, Olzhayev F, Bulanin D, Tsoy A, Askarova S. The role of Cdc42 in the insulin and leptin pathways contributing to the development of age-related obesity. Nutrients 2023;15:4964. doi: 10.3390/nu15234964.
31. Fontana A, Vieira JG, Vianna JM, Bichowska M, Krzysztofik M, Wilk M, Reis VM. Reduction of leptin levels during acute exercise is dependent on fasting but not on caloric restriction during chronic exercise: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023;18:e0288730. doi: 10.1371/journal.pone.0288730.
32. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. J Clin Invest 2019;129:3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.
33. Ye Z, Liu G, Guo J, Su Z. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. Obes Rev 2018;19:770-785. doi: 10.1111/obr.12673.
34. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
35. Mansour A, Motamed S, Hekmatdoost A, Karimi S, Mohajeri-Tehrani MR, Abdollahi M, Jelodar R, Sajjadi-Jazi SM. Factors related to hypermetabolism in individuals with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Sci Rep 2023;13:3669. doi: 10.1038/s41598-023-30945-w
36. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. Cytokine 2019;121:154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.
37. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res 2019;51:487-494. doi: 10.1055/a-0958-2441.

38. Cicero AF, Magni P, Moré M, Ruscica M, Dozio E, Steffani L, Borghi C, Strollo F. Adipokines and sexual hormones associated with the components of the metabolic syndrome in pharmacologically untreated subjects: data from the brisighella heart study. Int J Endocrinol 2011;2011:724816. doi: 10.1155/2011/724816.
39. Sabbatini AR, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension. J Hypertens 2015;33:435-44. doi: 10.1097/HJH.0000000000000444.
40. Papathanasiou AE, Spyropoulos F, Michael Z, Joung KE, Briana DD, Malamitsi-Puchner A, Mantzoros CS, Christou H. Adipokines and metabolic regulators in human and experimental pulmonary arterial hypertension. Int J Mol Sci 2021;22:1435. doi: 10.3390/ijms22031435.
41. Michalski B, Szymczyk E, Peczek L, Nawrot B, Kupczynska K, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, Lipiec P, Kasprzak JD. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome. Arch Med Sci 2017;13:785-794. doi: 10.5114/aoms.2017.65659.
42. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? Cardiovasc Diabetol 2014;13:103. doi: 10.1186/1475-2840-13-103.
43. Cullen AE, Centner AM, Deitado R, Ismaeel A, Koutakis P, Muller-Delp J, Salazar G. AKT mediates adiponectin-dependent regulation of VSMC phenotype. Cells 2023;12:2493. doi: 10.3390/cells12202493.
44. Luo L, Liu M. Adiponectin: friend or foe in obesity and inflammation. Med Rev (2021) 2022;2:349-362. doi: 10.1515/mr-2022-0002.
45. Alimi M, Goodarzi MT, Nekoei M. Adiponectin gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes: an updated evidence for meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2021;13:133. doi: 10.1186/s13098-021-00749-x.
46. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. Endocr J 2018;65:971-977. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0310.
47. Mester P, Räth U, Schmid S, Müller M, Buechler C, Pavel V. Exploring the relationship between plasma adiponectin, gender, and underlying diseases in severe illness. Biomedicines 2023;11:3287. doi: 10.3390/biomedicines11123287.
48. Benrick A, Chanclón B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, Stener-Victorin E, Wernstedt Asterholm I. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114:E7187-E7196. doi: 10.1073/pnas.1708854114.
49. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. Int J Obes (Lond) 2008;32:S13-S18. doi: 10.1038/ijo.2008.233.
50. Kubick N, Klimovich P, Flournoy PH, Bieńkowska I, Łazarczyk M, Sacharczuk M, Bhaumik S, Mickael ME, Basu R. Interleukins and interleukin receptors evolutionary history and origin in relation to CD4+ T cell evolution. Genes (Basel) 2021;12:813. doi: 10.3390/genes12060813.
51. Katagiri H. Inter-organ communication involved in metabolic regulation at the whole-body level. Inflamm Regen 2023;43:60. doi: 10.1186/s41232-023-00306-1.
52. Khotuleva AG, Kuz'mina LP. Biomarkers of systemic inflammation in pathogenesis of syntropic occupational bronchial asthma and metabolic syndrome. Med Tr Prom Ekol 2016;:39-43.
53. Shokri E, Heidarianpour A, Razavi Z. Positive effect of combined exercise on adipokines levels and pubertal signs in overweight and obese girls with central precocious puberty. Lipids Health Dis 2021;20:152. doi: 10.1186/s12944-021-01588-5.
54. Banerjee A, Khemka VK, Roy D, Poddar J, Roy TKS, Karnam SA. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes mellitus. Can J Diabetes 2017;41:259-265. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.10.006.
55. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical applications of adiponectin measurements in type 2 diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and marker of diabetes control. Dis Markers 2018;2018:5187940. doi: 10.1155/2018/5187940.
56. Mir MM, Mir R, Alghamdi MAA, Wani JI, Sabah ZU, Jeelani M, Marakala V, Sohail SK, O'haj M, Alharthi MH, et al. Differential association of selected adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, visfatin and chemerin, with the pathogenesis and progression of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Asir Region of Saudi Arabia: A case control study. J Pers Med 2022;12:735. doi: 10.3390/jpm12050735.
57. Pushpakom SP, Adaikalakoteswari A, Owen A, Back DJ, Tripathi G, Kumar S, McTernan P, Pirmohamed M. Telmisartan reverses antiretroviral-induced adipocyte toxicity and insulin resistance in vitro. Diab Vasc Dis Res 2018;15:233-242. doi: 10.1177/1479164118757924.
58. Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel angiotensin receptor blocker. J Assoc Physicians India 2016;64:96-98.
59. Sargolzaei J, Chamani E, Kazemi T, Fallah S, Soori H. The role of adiponectin and adipolin as anti-inflammatory adipokines in the formation of macrophage foam cells and their association with cardiovascular diseases. Clin Biochem 2018;54:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.02.008.
60. Derosa G, Catena G, Gaudio G, D'Angelo A, Maffioli P. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markErs in the progreSsion of dIabeteS in obese paTIeNts (The RESISTIN trial). Cytokine 2020;127:154947. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154947.
61. Kuo CH, Chen MS, Wang CH, Lai YH, Lin YL, Hsu BG. Resistin: A potential indicator of aortic stiffness in non-dialysis chronic kidney disease patients. Medicina (Kaunas) 2023;59:1652. doi: 10.3390/medicina59091652.
62. Cobbold C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? J Sports Med Phys Fitness 2019;59:290-297. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08258-0.

63. Emamalipour M, Seidi K, Jahanban-Esfahlan A, Jahanban-Esfahlan R. Implications of resistin in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Impairing insulin function and inducing pro-inflammatory cytokines. J Cell Physiol 2019;234:21758-21769. doi: 10.1002/jcp.28913.

64. Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, Salvemini L, Pizzini P, Frittitta L, Mallamaci F, Pellegrini F, Trischitta V, et al. Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0120419. doi: 10.1371/journal.pone.0120419.

65. Losano G, Folino A, Rastaldo R. Role of three adipokines in metabolic syndrome. Pol Arch Med Wewn 2016;126:219-221. doi: 10.20452/pamw.3386.

66. Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. PLoS One 2013;8:e84576. doi: 10.1371/journal.pone.0084576.

67. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. Molecules 2020;25:5218. doi: 10.3390/molecules25215218.

68. Del Cristo Rodríguez Pérez M, González DA, Rodríguez IM, Coello SD, Fernández FJC, Díaz BB, de León AC. Resistin as a risk factor for all-cause (and cardiovascular) death in the general population. Sci Rep 2022;12:19627. doi: 10.1038/s41598-022-24039-2.

69. Badoer E. Cardiovascular and metabolic crosstalk in the brain: Leptin and resistin. Front Physiol 2021;12:639417. doi: 10.3389/fphys.2021.639417.

70. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau PH, Froment P, Dupont J. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. Int J Mol Sci 2019;20:4431. doi: 10.3390/ijms20184431.

71. Wen R, Huang R, Xu K, Cheng Y, Yi X. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1285788. doi: 10.3389/fendo.2023.1285788.

72. El Wakeel MES, Ahmad IH, Mohammed MA, Ali SMO, El Wahab MKA, Shipl WM. Correlation of serum apelin level with carotid intima-media thickness and insulin resistance in a sample of Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. J Res Med Sci 2022;27:13. doi: 10.4103/jrms.JRMS_675_20.

73. Habchi M, Duvillard L, Cottet V, Brindisi MC, Bouillet B, Beacco M, Crevisy E, Buffier P, Baillot-Rudoni S, Verges B, et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;8:696-701. doi: 10.1111/cen.12404.

74. Chapman FA, Nyimanu D, Maguire JJ, Davenport AP, Newby DE, Dhaun N. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2021;17:840-853. doi: 10.1038/s41581-021-00461-z.

75. Kravchun P, Kadykova O, Narizhnaya A, Tabachenko O, Shaparenko O. Association of circulating adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin levels with hypertension and obesity. Georgian Med News 2020;304-305:43-48.

76. Zhang W, Zhang J, Jin F, Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin-β, Apelin, and PON1 gene expression in patients. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2022;67:174-180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24.

77. Xie H, Luo G, Zheng Y, Hu D, Peng F, Xie L. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. Clin Exp Hypertens 2017;39:435-440. doi: 10.1080/10641963.2016.1267199.

# ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL NÓDULO TIROIDEO EN EDAD PEDIÁTRICA.

*Daniel Andrés Bautista Moreno, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar.*

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 64-76**

## RESUMEN

Los nódulos tiroideos representan un desafío diagnóstico en la edad pediátrica. La frecuencia de presentación varía según la edad, siendo mayor en adolescentes; sin embargo, en todos los grupos etarios, la proporción de cáncer asociada a estos nódulos es significativamente mayor en pacientes pediátricos que en los adultos. La literatura documenta varios factores de riesgo, dentro de los que se encuentra el antecedente de radiación, deficiencia o exceso de yodo en la dieta, trastornos tiroideos como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad autoinmune tiroidea y trastornos genéticos del niño. En el proceso diagnóstico, se recomienda inicialmente realizar un examen físico completo y llevar a cabo un seguimiento ecográfico en pacientes con factores de riesgo. Ante la detección de un nódulo tiroideo, es crucial realizar una biopsia por aspiración con aguja fina y evaluar de manera integral los hallazgos clínicos, paraclínicos y ecográficos para llevar a cabo una aproximación diagnóstica y terapéutica adecuada.

**Palabras clave:** Nódulo tiroideo; cáncer de tiroides; pediatría; adolescencia; ecografía.

# DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO THE THYROID NODULE IN PEDIATRIC AGE.

## ABSTRACT

Thyroid nodules pose a diagnostic challenge in the pediatric age group. The frequency of occurrence varies with age, being higher in adolescents; however, in all age groups, the proportion of cancer associated with these nodules is significantly higher in pediatric patients than in adults. Literature shows several risk factors, including a history of radiation, deficiency or excess of iodine in the diet, thyroid disorders such as Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroid disease, and genetic disorders in children. In the diagnostic process, it is recommended to initially conduct a comprehensive physical examination and perform ultrasound monitoring in patients with risk factors. Upon detecting a thyroid nodule, it is crucial to perform a fine-needle aspiration biopsy and comprehensively assess clinical, laboratory, and ultrasound findings to undertake an appropriate diagnostic and therapeutic approach.

**Key words:** Thyroid nodule; thyroid cancer; pediatric; adolescence; ultrasound.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea constituye uno de los principales problemas endocrinológicos en niños y adolescentes, afectando al 3,7% de la población en edades comprendidas entre los 11 y 18 años[1]. Aunque los nódulos tiroideos y el cáncer tiroideo siguen siendo condiciones poco frecuentes en la

**Articulo recibido en:** enero 2024. **Aceptado para publicación en:** junio 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Catalina Forero Ronderos **Email:** catalina.forero@javeriana.edu.co

población pediátrica en comparación con los adultos, existen grupos específicos en los cuales la prevalencia es notablemente más alta; esto incluye a aquellos con enfermedad de Graves o con enfermedad autoinmune tiroidea[2]. Se estima que la incidencia de nódulos tiroideos oscila entre 13 y 33% en niños y adolescentes con bocio[1], no obstante, un estudio realizado en Corea ha demostrado una prevalencia de nódulos tiroideos en niños con bocio de hasta un 63,7%. Este hallazgo sugiere la existencia de variantes o factores regionales/genéticos que predisponen a la formación de nódulos tiroideos[2].

El cáncer de tiroides representa la neoplasia endocrina pediátrica más prevalente, siendo su presentación habitual la relacionada con la presencia de un nódulo tiroideo, y constituyendo el 3% de todas las patologías malignas en niños[3,4]. Aunque menos del 2% de los tumores tiroideos totales se manifiestan en este grupo etario, su incidencia ha experimentado un incremento notable, multiplicándose en 2,3 veces en las últimas cuatro décadas; en los Estados Unidos, se registra un aumento anual del 4,43%, situándose como la octava causa más frecuente de cáncer diagnosticado en adolescentes[3-5]. Este fenómeno implica que menos de uno de cada 100.000 niños desarrollará cáncer de tiroides al año[3].

En las últimas décadas, la literatura ha documentado un aumento significativo en la identificación de nódulos y cáncer tiroideo en la población pediátrica[2]. Este incremento se atribuye en parte a un mayor diagnóstico, así como a un mayor acceso a técnicas diagnósticas, como la ecografía y la biopsia por aspirado con aguja fina (BACAF)[2,6]; sin embargo, también se observa un aumento en relación con otros factores que aún no han sido completamente esclarecidos. Una serie de casos de autopsia reveló que hasta el 1% de los menores de 10 años y hasta el 13% de los adolescentes presentaban nódulos tiroideos[4].

Aunque la incidencia de cáncer tiroideo puede variar según la población, Christison-Lagay y col, reportan en una cohorte que las incidencias del cáncer tiroideo por cada millón de personas en los diferentes grupos de edad son las siguientes: 0,04 en edades comprendidas entre 0 y 4 años, 0,43 en edades de 5 a 9 años, 3,5 en niños de 10 a 14 años y 15,6 en adolescentes de 15 a 19 años[5]. Estos datos revelan que la mayoría de los casos de cáncer tiroideo en la edad pediátrica se manifiestan después de la primera década de vida, siendo 10 veces más frecuentes en adolescentes en comparación con niños más jóvenes, y con una relación hombre-mujer de 1:4,4[5].

Los nódulos tiroideos en la edad pediátrica tienen un riesgo de malignidad 3 a 5 veces mayor que en la población adulta, con una incidencia de malignidad entre el 20 y 25% en niños en comparación con el 5 al 15% en adultos[1,2,6,7]. En un estudio de seguimiento realizado por Radetti y col, que abarcó a 900 niños y adolescentes con enfermedad de Graves durante 10 años, se observó una incidencia inicial de nódulos tiroideos del 9,3%, que aumentó al 43,9% al final del período de seguimiento; sin embargo, solo el 5,9% de estos casos presentaron malignización[2,8,9]. Algunas series de casos recientemente publicadas sugieren que este riesgo de malignidad puede ser ligeramente menor, especialmente en nódulos pequeños y asintomáticos[5,6].

## FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados a la presencia de nódulos tiroideos y, consecuentemente, al desarrollo de cáncer tiroideo, los cuales deben ser considerados en la evaluación pediátrica de rutina.

### Deficiencia de yodo

La deficiencia y el exceso de yodo han sido examinados en relación con la génesis tumoral del cáncer de tiroides y los nódulos tiroideos. Los datos actuales sugieren que la deficiencia de yodo actúa como un iniciador débil, pero un fuerte promotor del cáncer de tiroides, especialmente del tipo folicular, probablemente como resultado de la estimulación crónica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)[1,2,6,10].

**Historia familiar**

Se ha observado que una historia familiar de enfermedad tiroidea benigna confiere un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar cáncer tiroideo en la población pediátrica, mientras que antecedentes familiares de cáncer tiroideo aumentan este riesgo hasta 4 veces[5,11]. Estos factores resaltan la importancia de la evaluación de antecedentes familiares y el papel crucial que desempeñan en la identificación temprana de posibles riesgos en la salud tiroidea pediátrica[5,11,12].

**Radiación**

La exposición a la radiación, ya sea inhalada, ingerida o externa, es un factor reconocido de manera evidente en el desarrollo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides[2]. El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides inducido por la radiación aumenta durante los primeros cinco años posteriores a la exposición, con una tasa anual de incremento del riesgo del 2%; el diagnóstico típicamente se realiza entre 15 y 30 años después de la exposición, presentando un riesgo significativamente mayor en niños menores de 10 años. En este grupo, el riesgo continúa aumentando hasta los 16 años, momento a partir del cual se mantiene estable[6,13]. Adicionalmente, se ha demostrado que recibir radioterapia en las primeras etapas de la vida se asocia con la aparición de hallazgos citológicos sospechosos o cambios en el tamaño del nódulo durante el seguimiento, subrayando la importancia de considerar detenidamente la exposición a la radiación en la evaluación de riesgos de salud tiroidea[2,4,14,15].

**Enfermedades tiroideas**

La enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto (TH) y enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) son algunos de los trastornos tiroideos más comunes en la edad pediátrica[1,9,12]. Los niños y las niñas que han sufrido alguno de estos trastornos, tienen un mayor riesgo subsiguiente de desarrollar nódulos tiroideos; así mismo, la evidencia sugiere también un aumento en el riesgo de cáncer tiroideo[6]. De hecho, se ha observado que el 41% de los pacientes con nódulos tiroideos en edad pediátrica tienen antecedentes de enfermedad[1]. Aunque los resultados reportados aún son contradictorios, la literatura actualmente acepta que la inflamación crónica puede ocasionar daño al ADN mediante la formación de especies reactivas de oxígeno[16]; este proceso de manera prolongada resulta en mutaciones que eventualmente conducen al desarrollo de cáncer de tiroides. Estas mutaciones suelen encontrarse en entornos con un mayor infiltrado linfocítico y una respuesta inflamatoria activa[3,10,17].

Se ha reportado una incidencia de nódulo tiroideo al momento del diagnóstico de EAT que varía entre el 17 y el 30%, de los cuales aproximadamente el 10 a 15% son de naturaleza maligna[2]. El diagnóstico de nódulo tiroideo puede ser más desafiante en este grupo etario, ya que se pueden encontrar tiroides de mayor tamaño y las características palpables del nódulo pueden no ser tan fácilmente reconocibles[2]. Este escenario ha llevado a que los niños con EAT sean sometidos a un seguimiento ecográfico anual, con el riesgo asociado de conducir a investigaciones y tratamientos innecesarios, especialmente en aquellos nódulos en los que se podría optar por una conducta expectante[2,13].

La tiroiditis de Hashimoto, una enfermedad autoinmune que afecta al 1% de los niños, presenta variaciones en la incidencia en función de la susceptibilidad genética, la edad, el sexo, el origen étnico y el nivel de yodo en la dieta[3]. En estos pacientes, la frecuencia de nódulos tiroideos oscila entre el 5,13 y el 35%, según diversas series, y la presencia de malignidad se sitúa en el 3,07% [3,11].

**Genética**

Se han descrito diversos síndromes que se asocian con la presencia de nódulos tiroideos, entre ellos se incluyen los derivados de genes relacionados con la enfermedad adenomatosa familiar, el complejo de Carney, el síndrome DICER1, el síndrome de Cowden o de hamartoma múltiple y el síndrome de Werner, así como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2. En estos síndromes, el riesgo de desarrollar cáncer tiroideo varía entre el 10 y el 35%, siendo específico para cada condición[2,6,12].

Adicionalmente, se han notificado casos de cáncer tiroideo en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de paraganglioma familiar, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de McCune-Albright y el síndrome de Peutz-Jeghers[4,12]. En todos los casos de cáncer tiroideo, la activación de la vía RAS-RAF-MEK-ERK (proteína quinasa activada por mitogénesis) juega un papel fundamental en el desarrollo de neoplasias malignas de la tiroides[4].

## DIAGNÓSTICO

Se debe llevar a cabo un examen físico completo, donde la evaluación tiroidea abarque la inspección y palpación de la glándula, así como la exploración de los ganglios centrales y laterales del cuello. Este análisis debe detallar aspectos como el tamaño, la simetría, la textura de la tiroides, la presencia de nódulos tiroideos, así como las características de los ganglios linfáticos cervicales[1,6]. En adultos, la sospecha de patología neoplásica se asocia clásicamente con glándulas tiroideas grandes, firmes o nodulares a la palpación, lo cual no ha sido claramente documentado en algunas series de pacientes pediátricos[2]. Se ha señalado que el descubrimiento de un nódulo tiroideo junto con linfadenopatía en las zonas radiológicas II y IV constituye un fuerte indicador de cáncer tiroideo, excluyendo los ganglios en la zona I (submandibulares) debido a la alta frecuencia de su agrandamiento en pacientes pediátricos por otras causas[6].

Además, se deben evaluar otros hallazgos en el examen físico que podrían estar relacionados con síndromes genéticos específicos, como el Complejo Carney y el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, destacando la asociación con léntigos en áreas inusuales o pélvicos[6].

Es importante tener en cuenta que la ausencia de hallazgos al examen físico no necesariamente descarta el diagnóstico. En una serie de casos, Allen y col informaron que no encontraron hallazgos patognomónicos de nódulo tiroideo o cáncer tiroideo en la edad pediátrica. Además, no se observó una relación significativa entre los hallazgos en el examen físico y el posterior diagnóstico, posiblemente debido al tamaño limitado de la muestra. Sin embargo, se destacó una asociación significativa entre la presencia de nódulo tiroideo y antecedentes familiares de nódulo o cáncer tiroideo; adicionalmente, se identificó una mayor frecuencia de nódulo tiroideo en pacientes con tiroides que presentaban asimetría en uno de sus lóbulos o una consistencia blanda. Además, se observó una asociación entre tiroides más firme durante la exploración física y la presencia de cáncer tiroideo[2]. Estos resultados sugieren la importancia de considerar los factores de riesgo para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, así como la búsqueda activa de otras patologías que puedan producir alteraciones al examen físico y que en un futuro podrían propender a la aparición de nódulo tiroideo y cáncer de tiroides, como el caso de la tiroiditis de Hashimoto[3,10].

Similar a la población adulta, la mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos, y el diagnóstico suele realizarse después de identificar anormalidades en el examen físico o durante estudios de imágenes indicados por otras razones, donde se descubre accidentalmente un nódulo tiroideo[6]. El motivo de consulta más frecuente fue el bocio, presente en el 40% de los casos, seguido de síntomas causados por un exceso o deficiencia de hormonas tiroideas, o el hallazgo incidental durante un estudio de rutina[1,2].

En la edad pediátrica es más común que al momento del diagnóstico de cáncer tiroideo, los pacientes presenten metástasis en ganglios cervicales en comparación con los adultos. Se estima que hasta el 50% de los pacientes tendrán metástasis en ganglios linfáticos centrales y un 25% en ganglios laterales del cuello al momento del diagnóstico[6,18]. En una serie italiana que evaluó pacientes pediátricos con bocio por cualquier causa, se encontró que el 31,5% de los pacientes tenía nódulos en el momento del diagnóstico, y de estos, el 9,5% tenía cáncer, con un 45% de estos casos con metástasis en ganglios linfáticos[1].

El crecimiento de un nódulo durante el tratamiento con levotiroxina durante la edad pediatrica es otro hallazgo que sugiere la posibilidad de cáncer tiroideo[3]. Otros hallazgos como la uni-nodularidad y la hipoecogenicidad no han demostrado asociarse con un aumento significativo en la probabilidad de malignidad en nódulos tiroideos, a diferencia de lo que ocurre en adultos[3,14].

En cuanto a las metástasis hematógenas pulmonares, pueden estar presentes en hasta el 25% de los casos, y siempre se asocian con metástasis significativas en los ganglios linfáticos regionales[4,19].

## EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

La ecografía tiroidea y cervical emerge como la herramienta diagnóstica más sensible y rentable para evaluar tanto nódulos tiroideos como cáncer de tiroides[1,6]. Su papel adquiere relevancia en la detección de enfermedades tiroideas focales en niños y adolescentes con bocio difuso[1]. El comité directivo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) sugiere realizar ecografía en cualquier niño con una glándula tiroides clínicamente sospechosa, aunque no especifica qué podría considerarse sospechoso[2,20].

En los últimos años, varios sistemas de puntuación de ultrasonido han orientado sobre qué nódulos deberían someterse a biopsia. Ejemplos de estos sistemas son el del Colegio Americano de Radiología, la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea y la Asociación Europea de Tiroides, todos con rendimientos similares en la diferenciación entre nódulos benignos y malignos. Es crucial destacar que ninguno de ellos sostiene que el tamaño mayor a 1 cm sea el único factor para considerar una citología de la lesión[6]. Independientemente del sistema empleado, el informe del estudio debe detallar características como el tamaño, la ubicación, la composición, la ecogenicidad, la forma, los márgenes y la presencia de extensión extratiroidea[6,10].

Un estudio de Lim-Dunham y col evaluó el rendimiento diagnóstico de la clasificación de TIRADS del Colegio Americano de Radiología de 2017 en tiroides de pacientes pediátricos, el cual es un documento técnico, basado en evidencia y de amplia difusión; mostró una buena precisión en pacientes pediátricos[21]; además, respalda la idea de que el tamaño no debe ser el único criterio para realizar una citología, abogando por tener en cuenta también los criterios clínicos y radiológicos[10,15,21].

En relación con los nódulos tiroideos, características como la uni-nodularidad, el parénquima sólido, la forma más alta que ancha, calcificaciones moteadas, márgenes irregulares y ganglios linfáticos anormales son hallazgos ecográficos que sugieren preocupación por malignidad, mostrando un riesgo 9 veces mayor[1,19]. La vascularización anormal del nódulo, detectada mediante ecografía Doppler, podría ser un marcador de malignidad adicional[1]. No obstante, en la edad pediátrica, la presencia de hallazgos clásicos de malignidad puede ser observada en otras patologías tiroideas propias de esta edad, lo que complica el diagnóstico[5,21]. Se ha observado que una composición quística superior al 50% del total del lóbulo tiroideo es la característica más fiable para identificar nódulos con menor riesgo de malignidad[6,19]. La elastografía, un método no invasivo novedoso, permite evaluar las propiedades mecánicas del tejido y mejorar la evaluación del parénquima del nódulo, reduciendo la subjetividad[11].

Se describe un mayor riesgo de malignidad en lesiones con compromiso extratiroideo, con enfermedad multifocal y/o enfermedad bilateral, lo que implica un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos, tanto centrales como laterales[4-6,20]. Preoperatoriamente, la ecografía presenta una sensibilidad del 86,5% para el diagnóstico de neoplasias no foliculares y del 18,2% para neoplasias foliculares, con una especificidad del 92,3% y 88,7%, respectivamente[6,22]. En cuanto a las linfoadenopatías,

características como la forma redondeada, el aumento de ecogenicidad con la pérdida de hilio central, la composición quística y/o focos ecogénicos y el aumento del flujo sanguíneo periférico en imágenes Doppler, las hacen sospechosas de enfermedad metastásica[6,19]. Un estudio de Juraibah y col describió que la probabilidad de presencia de nódulos es cuatro veces mayor en glándulas tiroideas heterogéneas y significativamente mayor en glándulas hipervascularizadas[1].

Las principales características ecográficas que indican la necesidad de llevar un nódulo a Biopsia Aspirativa con Aguja Fina (BACAF) incluyen hipervascularidad, hipoecogenicidad, microcalcificaciones o agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales; de estos, el 25% resultaron malignos[1,23]. Juraibah y col proponen un sistema de puntuación que considera el tamaño (mayor de 1 cm), antecedentes familiares y características radiológicas para tomar la decisión de realizar una biopsia, respaldando la importancia de la ecografía en pacientes con bocio para un enfoque más preciso en la población pediátrica[1]. Después de identificar un nódulo sospechoso, se debe llevar a cabo un estudio mediante BACAF, y según sus resultados, se determinará la necesidad de tratamiento quirúrgico[2,15]. En comparación con los adultos, los nódulos sólidos parecen tener un mayor riesgo de malignidad en pacientes pediátricos[6].

La evaluación de nódulos tiroideos mediante gammagrafía tiroidea con yodo radioactivo no se considera de rutina, a menos que haya un nódulo asociado a una TSH suprimida en sospecha de un nódulo autónomo[2,4,6,11]. En contadas ocasiones, se indica el uso de PET con 18F -FDG para la evaluación de nódulos tiroideos, que tiene un alto nivel predictivo positivo, pero su resultado negativo aún está en investigación y es un procedimiento de difícil acceso[6,11].

En cuanto al seguimiento de pacientes expuestos a radiación de cabeza y cuello, existe debate sobre si debe ser solo clínico o también ecográfico para lograr diagnósticos tempranos; algunos de los autores abogan por seguimiento ecográfico temprano, lo que implica una ecografía en los primeros meses luego de la exposición a radiación, pero hasta el momento esta intervención no ha demostrado proporcionar mejores resultados a largo plazo y, de hecho, podría conllevar a la toma de decisiones que representan riesgos innecesarios para el paciente, y se sugiere iniciar el seguimiento un año después[4]; aun así, se requiere la realización de estudios adicionales para esclarecer este punto[4,6]. Una situación similar se presenta en el seguimiento de pacientes con síndromes predisponentes al cáncer tiroideo[6]. La ATA recomienda un seguimiento con examen físico anual en pacientes de alto riesgo y abre la posibilidad de utilizar la ultrasonografía adicional en aquellos expuestos a radiación, con mayor riesgo de desarrollo de cáncer tiroideo familiar y tiroiditis autoinmune[4,20].

Janus y col describieron cambios parenquimatosos en la tiroides de pacientes con tiroiditis autoinmune, hallazgos que podrían preceder al cáncer tiroideo y resultar útiles en la identificación de niños y adolescentes con mayor riesgo de esta enfermedad[24]. En este estudio, los pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea se dividieron en cinco categorías según los hallazgos: 1.-Tiroiditis difusa con un fondo hipoecogénico y parénquima normo ecogénico, 2.-Tiroiditis difusa con un fondo irregular, 3.-Una variante nodular de enfermedad autoinmune tiroidea con un fondo normoecogénico, 4.-Micronodulaciones y 5.-Una variante con fondo hipoecogénico difuso.

Aunque se necesitan más estudios, parece que la ecogenicidad podría evolucionar con el tiempo hasta llegar al cáncer tiroideo. Además, este estudio sugiere que los niños con ecografías que muestran tiroides normoecogénicos o hipoecogénicos con fibrosis tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer tiroideo y deberían ser sometidos a un seguimiento más cercano[24]. Creo y col, proponen que los hallazgos radiológicos clásicos tienen una mayor sensibilidad en pacientes adultos que en niños, teoría compartida con otros autores que sugieren que hallazgos como las microcalcificaciones podrían estar pre-

sentes en otras patologías pediátricas, como las calcificaciones estromales y el coloide pegajoso, pero no en adultos[18,21].

## PARACLÍNICOS

No existen pruebas o valores de laboratorio que puedan ayudar a discernir en su totalidad el riesgo de que un nódulo tiroideo tenga más probabilidades de ser benigno o maligno. En términos generales, la presencia de una TSH suprimida es consistente con un nódulo tiroideo de funcionamiento autónomo, lo que conlleva un menor riesgo de malignidad tanto en pacientes adultos como pediátricos[6]. Sin embargo, los estudios han demostrado hallazgos contradictorios respecto al nivel de TSH y la presencia de cáncer tiroideo infantil, inicialmente proponiendo que valores más elevados tendrían una asociación más fuerte[2]. De acuerdo con Allen y col, dentro de los hallazgos paraclínicos evaluados, una TSH en los dos tercios inferiores del rango de referencia se asoció con la presencia de nódulo tiroideo[2].

Aunque hay informes contradictorios que sugieren que una tiroglobulina elevada puede ser indicador de cáncer tiroideo, su utilidad preoperatoria en pediatría no está bien establecida; los estudios han mostrado múltiples variables de confusión, como la deficiencia o el exceso de yodo y las tiroiditis, que pueden dar lugar a una tiroglobulina elevada, limitando su potencial para predecir malignidad en la edad pediátrica[1,3,6]. Boi y col llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 2053 pacientes con nódulos tiroideos sometidos a BACAF y encontraron que se detectó una mayor prevalencia de rasgos citológicos sospechosos, indeterminados o malignos en pacientes con anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosomales tiroideos positivos que en aquellos con anticuerpos negativos. La positividad de cualquiera de los dos anticuerpos confirió un aumento de la OR independiente para malignidad (OR: 2,21; IC: 1,49-3,29; p<0,001)[25]. La asociación con malignidad se mantuvo en cada anticuerpo por separado, con los anticuerpos antiperoxidasa se evidenció un OR de 2,15 (IC: 1,42-3,25; p<0,001) y con los anticuerpos antitiroglobulina un OR de 1,67 (IC: 1,05-2,67; p<0,05)[25]. Sur y col encontraron que los anticuerpos antiperoxidasa son un factor de riesgo independiente para la malignidad con un OR de 2,21 y p=0,018, además, hay asociación con la positividad de los anticuerpos anti tiroglobulina[3].

En síndromes específicos, como el MEN2, la presencia de calcitonina podría utilizarse como indicador de malignidad, dado el vínculo más pronunciado de esta mutación genética con el cáncer medular tiroideo. Sin embargo, se reconoce que en pediatría, hay una elevación fisiológica de la calcitonina al nacer que posteriormente disminuye hasta alcanzar los valores normales de adultos alrededor de los 3 años, por consiguiente, el punto de corte para la edad pediátrica no está claramente establecido; la incidencia de esta variante del cáncer tiroideo es muy baja, por lo tanto, se requieren estudios adicionales para determinar su utilidad real[4,10].

## HISTOPATOLOGÍA

Luego de la documentación de la existencia de un nódulo tiroideo, deben tenerse en cuenta los hallazgos radiológicos y el contexto clínico para definir la necesidad de una biopsia[4]. La evaluación citológica de los nódulos tiroideos se realiza mediante la Biopsia Aspirativa con Aguja Fina (BACAF), utilizando el sistema Bethesda, similar al empleado en adultos (Tabla 1). En casos de citologías no diagnósticas, se puede considerar repetir el estudio, pero se recomienda un período de espera de al menos 3 meses entre ambos procedimientos para evitar la atipia celular reactiva que puede surgir tras la BACAF. Se aconseja confirmar citológicamente la idoneidad de la muestra en el lugar de la toma para reducir la tasa de resultados no diagnósticos[6]. Además, siempre debe realizarse bajo guía ecográfica y, en niños pequeños, bajo sedación[4]. La sensibilidad y especificidad de la BACAF son similares en adultos y niños[4,19].

El cáncer diferenciado de tiroides, el más frecuente en la edad pediátrica, abarca dos tipos: el cáncer papilar y el cáncer folicular de tiroides.

Ambos tipos se originan a partir de células tiroideas, siendo el cáncer papilar el más común, representando aproximadamente el 85-90% de los tumores tiroideos. Puede manifestarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 30 y 50 años[3]. El carcinoma folicular es menos común, constituyendo alrededor del 10% de los casos, y tiende a afectar predominantemente a personas mayores de 50 años[3,10].

Christison-Lagay y col describen que en diversas series de casos, aproximadamente el 60% del total de cánceres tiroideos en la edad pediátrica correspondió al tipo papilar, aproximadamente el 23% fue alguna de sus variantes, el 10% fue cáncer folicular de tiroides, y el cáncer medular de tiroides representó aproximadamente el 8%. Este último suele ser un poco más común en pacientes más jóvenes respecto a su incidencia relativa en el adulto y disminuye al llegar a la adolescencia[5]. Una peculiaridad en la edad pediátrica es que el carcinoma papilar de tiroides se puede presentar como una enfermedad infiltrante difusa, que resulta en un agrandamiento de un lóbulo o de toda la glándula, y si este hallazgo está asociado con linfoadenopatías, existe un alto riesgo de malignidad[4,12,26].

En pacientes con lesiones que tengan reporte histopatológico indeterminado, categoría III en el sistema Bethesda (Tabla 1), o con sospecha de neoplasia folicular, diagnóstico incluido en categoría IV Bethesda, según las directrices de la ATA y otros autores, se debe considerar como primera elección el manejo quirúrgico (lobectomía más istmectomia) en lugar de repetir la BACAF (indicado en adultos) debido al alto riesgo de malignidad[4,7,21,23].

**Tabla I.** Sistema Bethesda para informar cito patología tiroidea (TBSRTC).

| Bethesda | Categoría Diagnóstica | Descripción |
|---|---|---|
| I | NO diagnóstico o insatisfactorio | Solamente líquidos del quiste, muestra prácticamente acelular.<br>Otro (sangre que oscurece, artefacto de coagulación). |
| II | Benigno | Consistente con un nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoide, nódulo coloide, etc). Compatible con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en el contexto clínico adecuado Compatible con tiroiditis granulomatosa (subaguda) Otros. |
| III | Atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS). | |
| IV | Neoplasia folicular / de Hürthle o sospechosa de neoplasia folicular / de Hürthle (FN o SFN) | Especificar si es tipo de células de Húrthle (oncociticas) |
| V | Sospechoso de malignidad (SUSP) | Sospechoso de carcinoma papilar<br>Sospechoso de carcinoma medular<br>Sospechoso de metastásico<br>Sospechoso de Linfoma<br>Otro |
| VI | Maligno | Carcinoma papilar de tiroides<br>Carcinoma poco diferenciado<br>Carcinoma medular de tiroides<br>Carcinoma indiferenciado (anaplásico)<br>Carcinoma de células escamosas<br>Carcinoma con características mixtas (especificar)<br>Carcinoma metastásico<br>Linfoma de No Hodgkin<br>Otro |

Adaptado y traducido de las guías ATA: Francis y col. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015 Jul 1;25:716-759[4].

En la actualidad, como parte de un esfuerzo para reducir la necesidad de diagnosticar mediante lobectomía, estudios experimentales han recurrido a la complementación de pruebas moleculares en las biopsias, especialmente mediante paneles de oncogenes y pruebas de clasificación de expresión genética. Aunque la mutación del oncogén tiroideo B-rapidily fibrosarcoma acelerado (BRAF) es la más común en adultos, su prevalencia en la población pediátrica es solo del 30%[16]. Otras mutaciones documentadas, como la fusión RET/PTC (más frecuente en pediatría, con una incidencia de hasta el 60%), la fusión del receptor neurotrófico de tirosina quinasa NTRK y otras, se han utilizado para interpretar los resultados de biopsias indeterminadas, y su presencia está asociada con una alta probabilidad de cáncer tiroideo[16]. Aproximadamente el 17% de las biopsias pueden ser positivas para una mutación o reordenamiento, sin embargo, muchas de ellas carecen de validación en pacientes pediátricos[4,6,16]. Se requieren estudios adicionales que ayuden a caracterizar de una manera más precisa el cáncer tiroideo en la edad pediátrica, y de esta forma, poder definir su utilidad en la práctica clínica[4,16].

La tasa de falsos negativos en estudios citológicos benignos oscila entre el 3-5%, siendo más elevada en lesiones más grandes, y este riesgo puede aumentar debido a una falla en la toma de la biopsia[4]. En general, se recomienda que el seguimiento se haga mediante ecografía[4].

## ENFOQUE

Luego de que se documente el nódulo tiroideo, debe establecerse si el paciente requiere estudio histológico, teniendo como objeto final descartar un compromiso neoplásico asociado al nódulo tiroideo; para ello se utiliza una evaluación que considera la edad del paciente, los antecedentes, los hallazgos clínicos y paraclinicos. En el ámbito adulto, la clasificación Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) se utiliza para estratificar el riesgo de cáncer en los nódulos tiroideos, con el propósito de reducir biopsias innecesarias. No obstante, su validez no ha sido demostrada en el contexto pediátrico, además de que muchos hallazgos radiológicos que en otros grupos etarios podrían requerir biopsia u observación, en la edad pediátrica se recomienda un manejo distinto[10]. Creo et al. evaluaron la Puntuación de Nódulo Tiroideo Pediátrica McGill (PMTNS), para ayudar a medir el riesgo de los nódulos tiroideos y su probable diagnóstico de malignidad, dicha puntuación tiene en cuenta criterios clínicos, ecográficos y citológicos, y los compara con la histología final; Con un punto de corte igual o mayor a 8 puntos, mostró una sensibilidad del 93,2% y especificidad del 93,1% para detectar malignidad, mientras que un puntaje mayor o igual a 9 puntos demostró una sensibilidad del 90,9% y especificidad del 96,6%[18]. Sin embargo, en la categoría Bethesda para el estudio histológico, una clasificación mayor o igual a 4 tuvo de forma independiente una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 94% para detectar malignidad[18]. Entre las limitaciones, se describe menor sensibilidad en niños más jóvenes, pero se plantea su probable utilidad en pacientes con citologías indeterminadas (Bethesda III) o con factores de riesgo, similar a lo observado en adultos[18].

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son mantener una baja mortalidad específica por cáncer de tiroides y reducir las posibles complicaciones de la terapia[4].

### Nódulos benignos

Para los nódulos en los que no se requiere estudio histológico y que no sean hiperfuncionantes, algunos autores han propuesto la terapia de supresión con levotiroxina como manejo inicial para abordar los nódulos tiroideos, sobre todo los de características benignas; esto se fundamenta en la consideración de que algunos nódulos benignos pueden resolverse espontáneamente o en asociación con este enfoque terapéutico, especialmente en el caso de lesiones de menor tamaño. Sin embargo, la evidencia disponible es contradictoria: los estudios que han evaluado este abordaje hasta ahora no han diferenciado claramente el antecedente de radiación, patología

en la que los nódulos tiroideos son más frecuentes y en las que la respuesta a la terapia de supresión se presume no es la misma. Además, los esquemas terapéuticos empleados no son uniformes, y no se dispone de información sobre la eficacia a largo plazo de esta terapia, por lo tanto, se requieren estudios adicionales para arrojar luz sobre estos aspectos[4,10].

Sur y col describen una serie de casos que involucran a pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto, en los que se recomendó iniciar la administración de levotiroxina al momento del diagnóstico o durante los dos años siguientes. Este planteamiento podría estar asociado con los resultados de reducción de nódulos tiroideos en etapas posteriores, sin embargo, esta posible relación requiere de estudios adicionales para ser confirmada[3]. En todo caso, a los pacientes con nódulos probablemente benignos o que no requieran estudio histológico, se deberá realizar seguimiento clínico y radiológico de la lesión[4]. El manejo quirúrgico deberá individualizarse y podría considerarse en pacientes con tiroides muy grande, con síntomas compresivos, con nódulos con crecimiento activo, razones estéticas o preferencia del paciente. Para los nódulos en crecimiento, deberá repetirse la biopsia antes de tomar una decisión de ser llevado a manejo quirúrgico[4].

En adultos, se han propuesto técnicas mínimamente invasivas guiadas por ultrasonido, como la ablación percutánea con etanol, radiofrecuencia, láser, microondas y ultrasonido focalizado de alta intensidad, que podrían tener un papel potencial en pacientes pediátricos. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su seguridad, eficacia y definir las técnicas apropiadas, así como identificar a los pacientes candidatos[6].

**Nódulo hiperfuncionante**

En los nódulos hiperfuncionantes, el riesgo de malignidad en la edad pediátrica es alto, por lo que se realizará su confirmación mediante gammagrafía y la indicación terapéutica será la lobectomía más istmosectomía, sin requerir un BACAF preoperatorio[4]. En adultos y adolescentes tardíos, algunos autores sugieren como alternativa la posibilidad de seguimiento con ecografía y BACAF[4,7]. En niños, el 30% de estos nódulos pueden contener cáncer papilar, por lo que la recomendación sigue siendo la lobectomía[4,27].

**Nódulos con biopsias inadecuadas o sin diagnóstico**

Se recomienda a este grupo de pacientes el control ecográfico más estrecho, si no se cuenta con otra característica que sugiera fuertemente malignidad, con un nuevo estudio histológico dentro de los siguientes 6 meses a 1 año, sin olvidar las dificultades técnicas que se tiene en la edad pediátrica. Si por las características clínicas se desea, se podría realizar un nuevo estudio histológico con no menos de 3 meses de diferencia respecto al previo, para evitar falsos positivos[4].

En los pacientes con diagnósticos histológicos con atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS), o sospechosos de malignidad, el riesgo de malignidad es alto, entre un 35 al 58% por lo que se sugiere la extirpación quirúrgica de la lesión con lobectomía más istmosectomía[2,4,5]. En adultos, la recomendación es repetir la BACAF, conducta que se podría considerar en adolescentes mayores sin otros factores de riesgo[4].

**Nódulos malignos**

El objetivo de esta revisión no se centra en los nódulos con histología maligna, aun así, se revisaron unas características generales de manejo. Los niños diagnosticados con cáncer tiroideo tienden a presentar una enfermedad en etapas más avanzadas al diagnóstico respecto a la edad adulta, aunque muestran una respuesta al tratamiento superior y pronósticos a largo plazo más favorables en comparación con los adultos[10].

Idealmente, el manejo quirúrgico es la elección, el cual debe ser realizado por un cirujano de tiroides con experiencia de gran volumen, definido como aquel profesional que realiza más de 30 procedimientos endocrinos cervicales anuales. Esto aseguraría la comprensión del proceso de

la enfermedad en niños y adolescentes, así como la familiaridad con las recomendaciones de tratamiento específicas para la edad y la fisiología propia de cada etapa, el cuidado posoperatorio y una mayor probabilidad de evitar complicaciones, incluyendo el hipoparatiroidismo secundario y el daño al nervio laríngeo recurrente[6,8,12]. Es fundamental realizar una estadificación pre y posquirúrgica para determinar qué pacientes deben someterse a tratamientos más agresivos, la cual debe realizarse dentro de las 12 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico y tiene como objetivo la búsqueda de enfermedad locorregional persistente[12]. La recomendación después del diagnóstico de carcinoma papilar es la tiroidectomía en lugar de la lobectomía, dada la mayor probabilidad en la población pediátrica de enfermedad multifocal o bilateral[4,10,28]. El Diagrama 1 muestra el enfoque diagnóstico recomendado por la ATA[4].

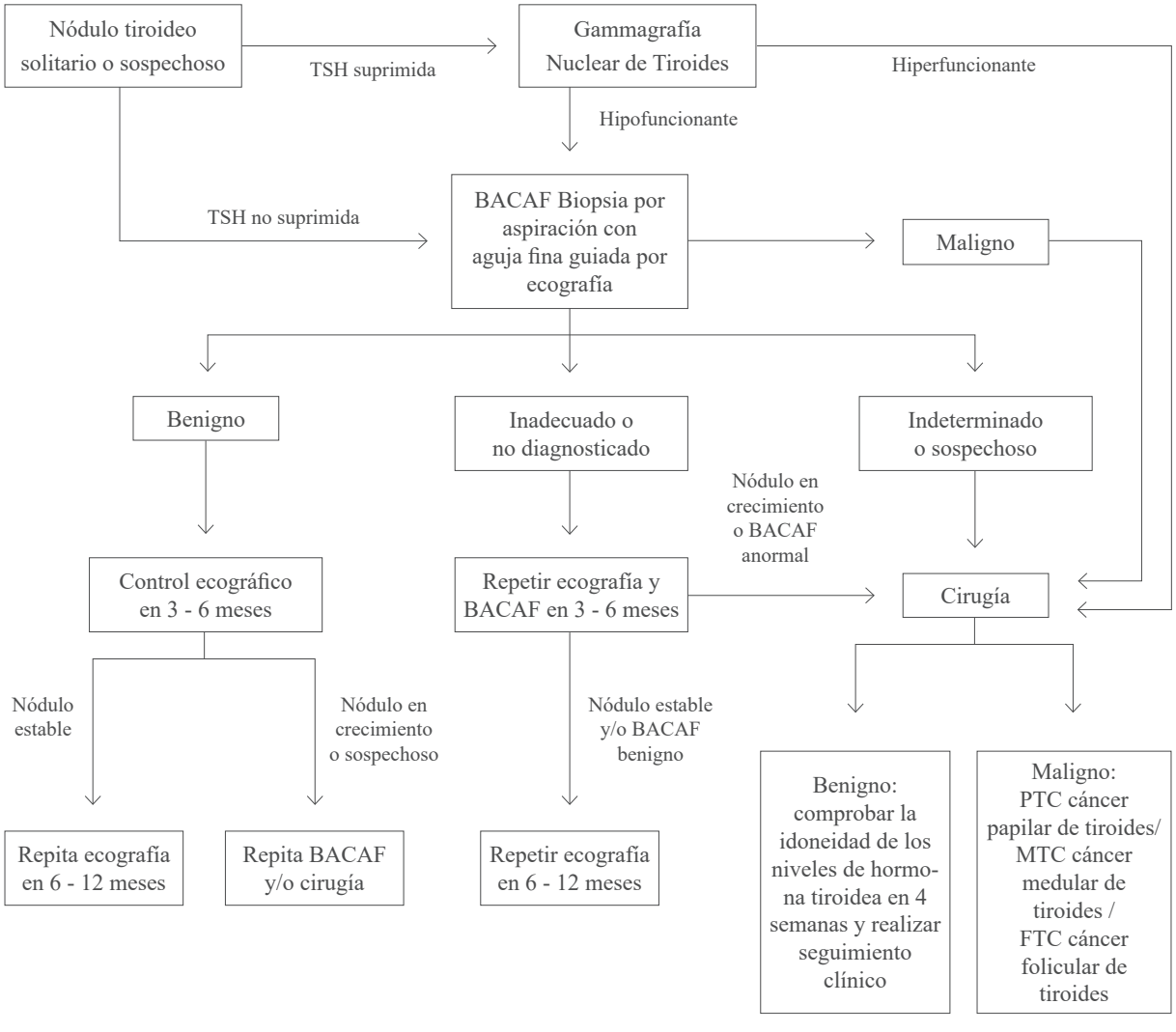


**Diagrama 1.** Evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de nódulo tiroideo. Adaptado y traducido de las guías ATA: Francis y col. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015;25:716-759[4].

## PRONÓSTICO

A pesar del mayor riesgo de metástasis al momento del diagnóstico, hay una mejor sobrevida al cáncer tiroideo en la edad pediátrica, con una mortalidad de alrededor del 3%[5]. Los pacientes con metástasis pulmonares tienen un mayor riesgo de enfermedad persistente después del manejo con yodo 131[4,14]. Asimismo, el diagnóstico antes de los 10 años se asocia con enfermedad persistente o recurrencia, posiblemente relacionado con un tratamiento menos agresivo, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos[4,29].

## CONCLUSIÓN

El nódulo tiroideo es una condición con una incidencia en aumento en la edad pediátrica, con características particulares como el incremento de la frecuencia de malignidad con el tiempo, varios factores de riesgo ya reconocidos y características radiológicas marcadoras de malignidad distintas a las reconocidas en los adultos. Unido a esto, no se cuenta con escalas apropiadas para la evaluación de la posibilidad de malignidad en un nódulo tiroideo presente en la edad pediátrica, lo cual subraya la necesidad de abordar esta condición de manera diferencial, teniendo en cuenta riesgos, antecedentes y protocolos de seguimiento distintos. Aún la evidencia respecto a la aplicación de estudios moleculares para ayudar en la toma de decisiones durante el diagnóstico y el seguimiento es insuficiente, pero es un campo prometedor en un futuro no muy lejano. Se requiere una mayor cantidad de series de casos y estudios que nos permitan comprender la totalidad de diferencias respecto a los adultos, con miras a tomar decisiones con la menor morbilidad futura posible.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al Juraibah F, Al Noaim K, AlDbas A, AlMuallimi A, AlOtaibi O, AlShareef M, AlSuhibani A, AlZaharani A, AlDubayee M, Babiker A. Prevalence of thyroid nodules and characteristics of thyroid ultrasound in children with goiter: a single center experience BMC Pediatr 2022; 22:642-49. Doi:10.1186/s12887-022-03696-2.
2. Allen N, Desai N, Song C, Yu J, Prasad U, Francis G. Clinical features may help to identify children and adolescents with greatest risk for thyroid nodules. J Endocrinol Invest 2020;43:925-934. Doi: 10.1007/s40618-019-01176-6.
3. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis – A review of the literature between 2000 and 2020. J Pediatr Endocrinol Metab 2020;33:1511-157. Doi: 10.1515/jpem-2020-0383.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 25:716-759. Doi: 10.1089/thy.2014.0460.
5. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, Aldrink JH, Grant C, Rhee DS, Ehrlich P, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg 2020;55: 2273-2283. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003.
6. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2019;26:266-274. Doi: 10.1097/MED.0000000000000495.
7. Cimbek EA, Polat R, Sönmez B, Beyhun NE, Dinç H, Saruhan H, Karagüzel G. Clinical, sonographical, and pathological findings of pediatric thyroid nodules. Eur J Pediatr 2021;180:2823-2829. Doi: 10.1007/s00431-021-04032-z.
8. Alkhars A, Abouzayd M, Rouf CE, Lardy H, Bakhos D, Pondaven-Letourmy S, Moriniere S, Lescanne E. Pediatric thyroid surgery: experience in 75 consecutive thyroidectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019;276:217-222. Doi: 10.1007/s00405-018-5188-9002.
9. Radetti G, Loche S, D'Antonio V, Salerno M, Guzzetti C, Aversa T, Cassio A, Aversa T, Cassio A, Cappa, M, et al. Influence of Hashimoto thyroiditis on the development of thyroid nodules and cancer in children and adolescents. J Endocr Soc 2019;3:607-616. Doi: 10.1210/js.2018-00287.
10. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. J Paediatr Child Health 2022;58:2163-2168. Doi:10.1111/jpc.16257.
11. Iakovou I, Giannoula E, Sachpekidis C. Imaging and imaging-based management of pediatric thyroid nodules. J Clin Med 2020;9:384'400. Doi:10.3390/jcm9020384.
12. Dimachkieh AL, Kazahaya K, Chelius Jr DC. Assessment and management of thyroid disease in children. Otolaryngol Clin North Am 2019;52:957-967. Doi:10.1016/j.otc.2019.06.009.
13. Shimura H, Suzuki S, Yokoya S, Iwadate M, Suzuki S, Matsuzuka T, Setou N, Ohira T, Yasumura S, Suzuki S, et al. A comprehensive review of the progress and evaluation of the thyroid ultrasound examination program, the Fukushima Health Management Survey. J Epidemiol 2022;32:23-35. Doi: 10.2188/jea.JE20210271.

14. Hodax JK, Bowerman K, Quintos JB. Benign thyroid nodules in pediatric patients: determining best practices for repeat ultrasound evaluations. J Pediatr Endocrinol Metab 2019;32:895-901. Doi: 10.1515/jpem-2018-0476.
15. Hess JR, Van Tassel DC, Runyan CE, Morrison Z, Walsh AM, Schafernak KT. Performance of ACR TI-RADS and the Bethesda System in predicting risk of malignancy in thyroid nodules at a large children's hospital and a comprehensive review of the pediatric literature. Cancers (Basel) 2023;15:3975-4008. Doi: 10.3390/cancers15153975
16. Seminati D, Ceola S, Pincelli AI, Leni D, Gatti A, Garancini M, L´Imperio V, Cattoni A, Pagni F. The complex cyto-molecular landscape of thyroid nodules in pediatrics. Cancers 2023;15:2039-2052. Doi: 10.3390/cancers15072039.
17. Bukarica S, Antić J, Fratrić I, Kravarušić D, Pajić M, Jokić R. Thyroid surgery in children: a 5-year retrospective study at a single paediatric surgical center and systematic review. Children 2022;9:1818-1831. Doi: 10.3390/children9121818.
18. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock S. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients Clin Endocrinol (Oxf) 2019:90:200-207. Doi: 10.1111/cen.13878
19. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: ultrasound characteristics as indicators of malignancy. OTO Open 2022;6:1-5. Doi: 10.1177/2473974X211073702.
20. Ogle S, Merz A, Parina R, Alsayed M, Milas M. Ultrasound and the evaluation of pediatric thyroid malignancy: current recommendations for diagnosis and follow-up. J Ultrasound Med 2018;37:2311-2324. Doi: 10.1002/jum.14593
21. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology thyroid imaging reporting and data system for thyroid nodule malignancy risk stratification in a pediatric population. AJR Am J Roentgenol 2019;212:188-194. Doi: 10.2214/AJR.18.20099.
22. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the Incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. J Pediatr 2014;164:1481-1485. Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.059.
23. Broggi Ruiz AG, Espinoza Cuadros SM, Salazar NE, Salazar Banda CA. Characterization and management of the thyroid nodule in children, in the Head, Neck and Maxillofacial Surgery Service of the Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña 2000-2020. An Fac Med 2022;83:174-179. Doi: 10.15381/anales.v83i3.23247.
24. Januś D, Wójcik M, Taczanowska A, Sołtysiak P, Wędrychowicz A, Roztoczyńska D, Drabik G, Wyrobek L, Starzyk JB. Follow-up of parenchymal changes in the thyroid gland with diffuse autoimmune thyroiditis in children prior to the development of papillary thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 2019;42: 261-270. Doi: 10.1007/s40618-0909-x
25. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F, Borghero A, Mariotti S. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. J Endocrinol Invest 2013;36:313-320. Doi: 10.3275/8579.
26. Correa C, Luengas JP, Veintemilla G. Experience in the diagnosis and treatment of pediatric thyroid cancer in 38 cases. Cirugia y Cirujanos (English Edition) 2019;87:7-11. Doi: 10.24875/CIRU.18000044.
27. Su Y, Cheng S, Diao C, Ma Y, Qian J, Cheng R. Surgical treatment of pediatric and adolescent papillary thyroid cancer: a retrospective study of 54 patients in a single center. J Pediatr (Rio J) 2022;98:425-430. Doi: 10.1016/j.jped.2021.11.011.
28. Baran JA, Bauer AJ, Halada S, Mostoufi-Moab S, Isaza A, Robbins S, Franco AT, Adzick NS, Patel T, Kazahaya K. Clinical course of early postoperative hypothyroidism following thyroid lobectomy in pediatrics. Thyroid 2021;31:1786-1793. Doi: 10.1089/thy.2021.0396.
29. de Jong MC, Gaze MN, Szychot E, Rozalén García V, Brain C, Dattani M, Spoudeas H, Hindmarsh P, Abdel-Aziz T, Bomanji J, et al. Treating papillary and follicular thyroid cancer in children and young people: single UK-center experience between 2003 and 2018. J Pediatr Surg 2021;56:534-539. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.07.034.

# ORIGINAL

# DIABETES Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO: IMPACTO SOBRE LA SALUD DEL RECIÉN NACIDO.

*Raquel Materán, Sonia Araujo, Mariela Paoli.*

Servicio de Endocrinología, Instituto Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 77-90**

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto de la diabetes asociada a trastornos hipertensivos del embarazo sobre el peso corporal del recién nacido (RN) y la presencia de complicaciones perinatales, en comparación con embarazadas sanas y embarazadas solo con trastornos hipertensivos o diabetes mellitus.

**Método:** Estudio observacional, analítico, prospectivo. Se incluyeron 53 mujeres embarazadas que fueron clasificadas en 4 grupos: 1.-con diabetes mellitus (n=14), 2.-con trastornos hipertensivos (n=14), 3.-con diabetes más trastornos hipertensivos (n=11) y 4.-embarazadas sanas (n=14), que formaron el grupo control. Se realizó interrogatorio sobre antecedentes familiares, personales y evolución del embarazo; se hizo seguimiento del embarazo, parto y del RN.

**Resultados:** Hubo 2 casos de mortinato (3,8%), 3 RN con malformaciones congénitas (5,7%), 34% de RN de pretérmino, 17% de RN pequeños para la edad gestacional (EG), 22,6% de grandes para la EG y 5 RN macrosómicos (9,4%). La frecuencia más alta de RN pretérmino y de mortinatos fue en el grupo con diabetes más trastornos hipertensivos ($p<0,05$). Hubo asociación significativa entre la presencia de trastornos hipertensivos y RN pretérmino (p=0,006; OR:12,7; IC95%: 1,45-110,79) y RN pequeño para EG (p=0,006; OR:12,7; IC95%:1,45-110,79). Se encontró asociación significativa de RN grande para la EG (p=0,0001; OR:24,92; IC95%:2,91-212,81) y macrosomía (p=0,01; OR:2,40; IC95%:1,717-3,354) con diabetes.

**Conclusión:** En este grupo de mujeres embarazadas, similar a los hallazgos en la literatura, se encontró que la diabetes mellitus y los trastornos hipertensivos se encuentran directamente asociados a trastornos fetales y neonatales, existiendo asociación significativa entre mortalidad neonatal y diabetes más trastornos hipertensivos del embarazo.

**Palabras claves:** Hipertensión en el embarazo; diabetes en el embarazo; peso al nacer; edad gestacional; mortalidad neonatal.

# DIABETES AND HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY: IMPACT ON THE HEALTH OF THE NEWBORN.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the effect of diabetes associated with hypertensive disorders of pregnancy on newborn (NB) body weight and the presence of perinatal complications, compared to healthy pregnant women and pregnant women with only hypertensive disorders or diabetes mellitus.

**Methods:** Observational, analytical, prospective study. Fifty-three pregnant women were included and classified into 4 groups: 1.-with diabetes mellitus (n=14), 2.-with hypertensive disorders (n=14), 3.-with diabetes plus

**Articulo recibido en:** enero 2024. **Aceptado para publicación en:** marzo 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Raquel Materán. **Email:** raquelmateranmarquez@gmail.com

hypertensive disorders (n=11) and 4.-healthy pregnant women (n=14), who formed the control group. An interrogation was carried out on family and personal history and evolution of the pregnancy; follow-up of the pregnancy, delivery and newborn was performed..

**Results:** There were 2 cases of stillbirth (3.8%), 3 NB with congenital malformations (5.7%), 34% preterm NB, 17% small NB for gestational age (GA), 22.6% large for GA and 5 macrosomic NB (9.4%). The highest frequency of preterm NB and stillbirths was in the group with diabetes plus hypertensive disorders ($p<0.05$). There was a significant association between the presence of hypertensive disorders and preterm NB (p=0.006; OR:12.7; 95%CI:1.45-110.79) and small NB for GA (p=0.006; OR:12.7; 95%CI:1.45-110.79). A significant association of diabetes mellitus with large NB for GA (p=0.0001; OR:24.92; 95%CI:2.91-212.81) and macrosomía (p=0.01; OR:2.40; 95%CI: 1.717-3.354) was found.

**Conclusions:** In this group of pregnant women, similar to the findings in the literature, it was found that diabetes mellitus and hypertensive disorders are directly associated with fetal and neonatal disorders, with a significant association between neonatal mortality and diabetes plus hypertensive disorders of pregnancy.

**Keywords:** Hypertension in pregnancy; diabetes in pregnancy; birth weight; gestational age; neonatal mortality.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una patología con prevalencia elevada, a nivel global es de 8,5% y la proyección es que en el año 2030 sea entre 10-20%; actualmente es la séptima causa de mortalidad a nivel mundial; por su parte en Venezuela alcanza entre el 5,1 y el 6%; además, su crecimiento es vertiginoso a nivel mundial[1]. Este trastorno también tiene implicaciones importantes como complicación del embarazo, pudiendo ponerse de manifiesto antes o durante el período de gestación[2]. La diabetes mellitus gestacional es una de las patologías metabólicas más frecuentes que pueden afectar a la mujer embarazada llegando a complicar aproximadamente el 7% de ellas a nivel mundial, convirtiéndose en una de las complicaciones más comunes durante el embarazo[3]. Estudios realizados en nuestro país han reportado una incidencia entre 2 y 3%[4].

Estas pacientes, tanto las que tienen diabetes mellitus preconcepcional como las que presentan diabetes inducida por el embarazo, enfrentan un riesgo aumentado de pre eclampsia, parto prematuro y cesárea. Por su parte, los niños nacidos de estas madres sufren con mayor frecuencia macrosomía y trauma obstétrico, además de complicaciones en su vida neonatal temprana como hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, insuficiencia respiratoria, policitemia y otras alteraciones que pueden comprometer la vida del recién nacido (RN)[5,6]. Por otro lado, la hiperglucemia presente en las primeras etapas del embarazo compromete la organogénesis por lo que la diabetes mellitus pregestacional está relacionada con la aparición de malformaciones congénitas[7].

Por su parte, los trastornos hipertensivos durante el embarazo pueden complicar entre 5 y 10% de los embarazos a nivel mundial. En nuestro país se ha reportado una incidencia de 7,1%. Esta condición se considera una complicación que aumenta la morbimortalidad tanto de la madre como del feto, convirtiendo el embarazo en una situación de alto riesgo para ambos. Las complicaciones descritas en el RN son restricción del crecimiento intrauterino y ser pequeños para la edad gestacional, lo que limita las posibilidades de supervivencia, además de aumentar el riesgo de ingreso a cuidados intensivos neonatales. Aunado a esto, la preeclampsia está relacionada proporcionalmente con parto prematuro, inmadurez neonatal y mayor mortalidad[8].

La asociación de ambas patologías, diabetes mellitus y trastornos hipertensivos, en una embarazada, no es una situación rara, por el contrario, si una mujer tiene factores de riesgo para ambas condiciones tiene altas probabilidades de

padecer las dos enfermedades al mismo tiempo durante su embarazo[4]; estudios han planteado una posible vía fisiopatológica común, cuyo origen podría ser el estrés oxidativo que se presenta tanto en la invasión citotrofoblástica anormal que ocurre en la preeclampsia, como en la resistencia insulínica y respuesta inflamatoria aumentada, propia de la diabetes durante el embarazo[9]. Es interesante el efecto que tienen estas condiciones sobre el peso al nacer del neonato, donde la diabetes gestacional induce macrosomía y RN grande para la edad gestacional (EG), mientras que la hipertensión durante el embarazo está relacionada con retraso de crecimiento intrauterina y RN pequeño para la EG.

Se plantean las siguientes interrogantes: ¿Cuál es el impacto que tiene la diabetes asociada a trastornos hipertensivos en el embarazo sobre el peso al nacer del RN? y ¿Hay alguna diferencia sobre los efectos individuales de cada patología y los efectos cuando ambas patologías coexisten? Se aumenta el riesgo de malformaciones congénitas o de mortalidad? Así, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la diabetes asociada a trastornos hipertensivos del embarazo sobre el peso corporal del RN y la presencia de complicaciones perinatales, en comparación con embarazadas sanas y embarazadas solo con trastornos hipertensivos o diabetes mellitus.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Es un trabajo observacional, analítico, prospectivo. Se incluyeron 53 mujeres embarazadas que asistieron a la consulta de Endocrinología, consulta de alto riesgo obstétrico o a la Emergencia Obstétrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), que fueron clasificadas en 4 grupos: 1.-embarazadas sanas que formaron el grupo Control (n=14); 2.-con Diabetes Mellitus (n=14), donde se incluyeron pacientes con diabetes gestacional y embarazadas diabéticas tipo 2 con menos de 5 años de diagnóstico; 3.-con Trastornos Hipertensivos (n=14), donde se incluyeron hipertensas pre gestacionales con menos de 5 años de diagnóstico y embarazadas con hipertensión inducida por el embarazo; y 4.-con Diabetes más Trastornos Hipertensivos (n=11). Se excluyeron embarazadas con enfermedades que tengan influencia sobre el peso al nacer o que puedan inducir a malformaciones congénitas como infecciones vaginales, anemia, fumadoras y/o uso de drogas ilícitas, patología tiroidea y pacientes diabéticas e hipertensas que tuvieran complicaciones microvasculares (retinopatía diabética y enfermedad renal).

**Procedimiento:** A cada paciente se le explicó el objetivo y procedimiento del trabajo y se le invitó a participar. Aquellas embarazadas que manifestaron su deseo de participar firmaron el consentimiento informado y fueron incluidas. La recolección de datos para el presente estudio se realizó a través de una ficha elaborada para tal fin. Se realizó interrogatorio de la madre tomando los siguientes datos: Nombre, edad, cédula de identidad, procedencia, estado civil y nivel educativo. Se evaluó la presencia de factores de riesgo para trastornos hipertensivos o diabetes mellitus como sobrepeso u obesidad, multiparidad, edad mayor a 35 años e hijos macrosómicos anteriores. Se interrogó sobre la existencia previa de HTA o DM o si el trastorno se presentó durante el embarazo y en cuál semana de gestación se realizó el diagnóstico. A través de la ficha de control prenatal se verificó el peso pregestacional y los niveles de PA durante los controles del embarazo. A través de examen físico se determinó el peso gestacional final, talla de la paciente y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Con los exámenes de laboratorio se registró el nivel de glucemia al momento del diagnóstico y en los seguimientos, así como niveles de urea, creatinina, lípidos y HbA1c, si estaban disponibles, y uroanálisis para evaluar presencia de proteínas y/o glucosa. Se realizó control de glucemia capilar y de PA a la madre durante el periparto. Se registraron además datos sobre semanas de gestación al momento de obtener el RN, vía de obtención del mismo, complicaciones durante el parto ó cesárea y los días de hospitalización de la madre.

A cada RN a través del examen físico se determinó el sexo, peso y talla al nacer, llevando los valores a las tablas de evaluación de peso y talla neonatal de García Jurado, para hacer el respectivo diagnóstico según los percentiles. Además se realizó Apgar y Capurro a cada RN y se evaluó la presencia de malformaciones congénitas. En el seguimiento sucesivo se hizo control de glucemia capilar además de verificar si ameritó ingreso a unidad de terapia intensiva neonatal, el diagnóstico de ingreso y días de hospitalización. Se registraron además niveles de calcio y hemoglobina.

**Criterios Diagnósticos:**

**1.-Trastornos hipertensivos del embarazo:**

La HTA se diagnosticó con niveles de presión arterial (PA) sistólica ≥ de 140 mmHg y diastólica ≥ de 90 mmHg y los diagnósticos de Trastornos Hipertensivos del Embarazo se realizaron de acuerdo a los criterios del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2019[10] que establece lo siguiente:

- HTA crónica: Presión arterial alta presente antes de las 20 semanas de embarazo o si la paciente ya recibe medicación antihipertensiva previa al embarazo.
- HTA gestacional: Hipertensión de aparición posterior a las 20 semanas de gestación, sin coexistencia con otros signos ni hallazgos paraclínicos.
- Preeclampsia: Hipertensión de aparición posterior a las 20 semanas de gestación y en coexistencia con uno o más de los siguientes criterios: 1.-Proteinuria: Relación proteína/creatinina sobre 30 mg/mmol ó albúmina/creatinina sobre 2 mg/mmol ó al menos 1g/L (2+) en una muestra de orina; 2.-Disfunción de otros órganos maternos como insuficiencia renal (creatinina ≥ 1,02 mg/dl), daño hepático (transaminasas elevadas), complicaciones neurológicas (estado mental alterado, cefalea, escotoma, enfermedad cerebro vascular, clonus), edema pulmonar o complicaciones hematológicas (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, hemólisis). 3.-Disfunción útero placentaria: retardo de crecimiento intrauterino, Doppler arterial umbilical anormal.
- Eclapmsia: Preeclampsia asociada a convulsiones.
- Se consideró buen control de la PA con niveles de PA sistólica ≤ 135 mm Hg y PA diastólica ≤ 85 mm Hg.

**2.-Diabetes mellitus del embarazo:**

- El diagnóstico de DM tipo 2 pregestacional se realizó de acuerdo a la OMS y la Asociación Americana de Diabetes (ADA)[11] que establece lo siguientes criterios: dos glucemias en ayunas: ≥126 mg/dl ó glucemia con test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) a las 2 horas ≥ 200 mg/dl ó HbA1c: ≥ 6,5% ó glucemia al azar: ≥200 mg/dl en el paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.
- El diagnóstico de DM gestacional se realizó cuando la glucemia en ayunas y/o post-test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 75 g, durante el embarazo era igual o mayor a los siguientes criterios de la ADA[11]: glucemia en ayunas: ≥92 mg/dl ó glucemia con TTOG 1h ≥180 mg/dl ó glucemia con TTOG 2h ≥153 mg/dl.
- Se consideró buen control de la diabetes con glucemia en ayunas ≤ 95 mg/dl, glucemia 1 hora postprandial ≤ 180 mg/dl y glucemia 2 horas postprandial ≤ 140 mg/dl.

**3.-Con respecto a la edad gestacional del RN, se diagnosticó:**

- RN de pretérmino con menos de 37 semanas de EG al momento del nacimiento.
- RN de término de 37 semanas o más de EG al momento del nacimiento[12].

**4.-Con respecto al peso al nacer según la edad gestacional (EG), se diagnosticó:**

- Macrosomía en aquel RN con peso ≥4000 g.
- Pequeño para la EG: RN con peso o talla al nacer por debajo del percentil 10 para la

edad gestacional, utilizando las tablas de Jurado García para peso y talla según edad gestacional[13].

- Adecuado para la EG: RN con peso y talla al nacer entre percentil 10 y 90 para la EG utilizando las tablas mencionadas.
- Grande para la EG: RN con peso y/o talla al nacer por encima del percentil 90 para la edad gestacional, utilizando también las tablas de Jurado García para peso y talla según edad gestacional[13].

**5.- El estado nutricional:** Se estableció acorde a lo establecido en las Recomendaciones del Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la Propuesta de un Nuevo Estándar de Evaluación Nutricional en embarazadas basado en el IMC y tomando en cuenta la edad gestacional con valores de referencia para la semana gestacional 10 a la 40: Bajo peso <18,5 Kg/m$^2$, Normopeso: 18,5-24,9 Kg/m$^2$, Sobrepeso: 25-29,9 Kg/m$^2$ y obesidad: ≥30 Kg/m$^2$[2,4].

**Análisis Estadístico:**
Los resultados se presentan en tablas y gráficos, las variables categóricas en número absoluto y porcentaje y las variables continuas en media y desviación estándar. Las asociaciones entre variables categóricas se determinaron con la aplicación del chi cuadrado, y cuando fue pertinente se determinó el odds ratio. La diferencia entre las medias de las variables continuas entre los grupos se determinó mediante la aplicación del análisis de varianza (ANOVA) con post hoc de Bonferroni o prueba de Kruskal Wallis, según el caso. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables continuas. Los datos obtenidos se procesaron con el programa SPSS para Windows versión 22. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

## RESULTADOS

En la tabla I se muestran las variables demográficas de las embarazadas según los grupos de estudio: Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos. Respecto a la edad de las embarazadas, ésta fue significativamente mayor en los grupos con Diabetes y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos ($p<0,05$). El nivel educativo más frecuente en los cuatro grupos de estudio fue el de secundaria. La mayoría de las embarazadas contaban con una pareja estable.

**Tabla I.** Características demográficas de las embarazadas según grupos: Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

| Variables | Control n=14 | Diabetes n=14 | Trastornos Hipertensivos n=14 | Diabetes más Trastornos Hipertensivos n=11 |
|---|---|---|---|---|
| **Edad (años)** | 26,00 ± 5,97 | 32,07 ± 6,15* | 24,57 ± 7,38 | 32,09 ± 5,45* |
| **Nivel Educativo** | | | | |
| Primaria | 3 (21,4) | 3 (21,4) | 1 (7,1) | 2 (18,2) |
| Secundaria | 8 (57,1) | 9 (64, 3) | 12 (85,7) | 6 (54,5) |
| Superior | 3 (21,4) | 2 (14, 3) | 1 (7,1) | 3 (27, 3) |
| **Pareja** | | | | |
| Si | 8 (57,1) | 9 (64, 3) | 5 (35,7) | 8 (72,7) |
| No | 6 (42,9) | 5 (35,7) | 9 (64, 3) | 3 (27, 3) |

Datos de variables continuas en X ± DE y de variables categóricas en n (%). * p<0,05

La Figura 1 presenta la distribución de los grupos de estudio según diagnóstico de las embarazadas. El panel superior muestra las pacientes con diabetes de las cuales 10 padecían DM gestacional (DMG) y 4 DM2. El panel medio muestra las pacientes con Trastornos Hipertensivos de las

cuales 8 padecían pre-eclampsia, 3 eclampsia, 2 hipertensión gestacional y 1 HTA crónica (HTAC). El panel inferior muestra la distribución del grupo de embarazadas con Diabetes más Trastornos Hipertensivos: 4 padecían pre-eclampsia más DMG, 3 pre-eclampsia más DM2, 3 pacientes con HTA crónica, pre-eclampsia sobreagregada y DM2, 1 HTA crónica, pre-eclampsia sobreagregada y DM gestacional, 1 HTA crónica y DM gestacional y 1 embarazada HTA gestacional y DM2.

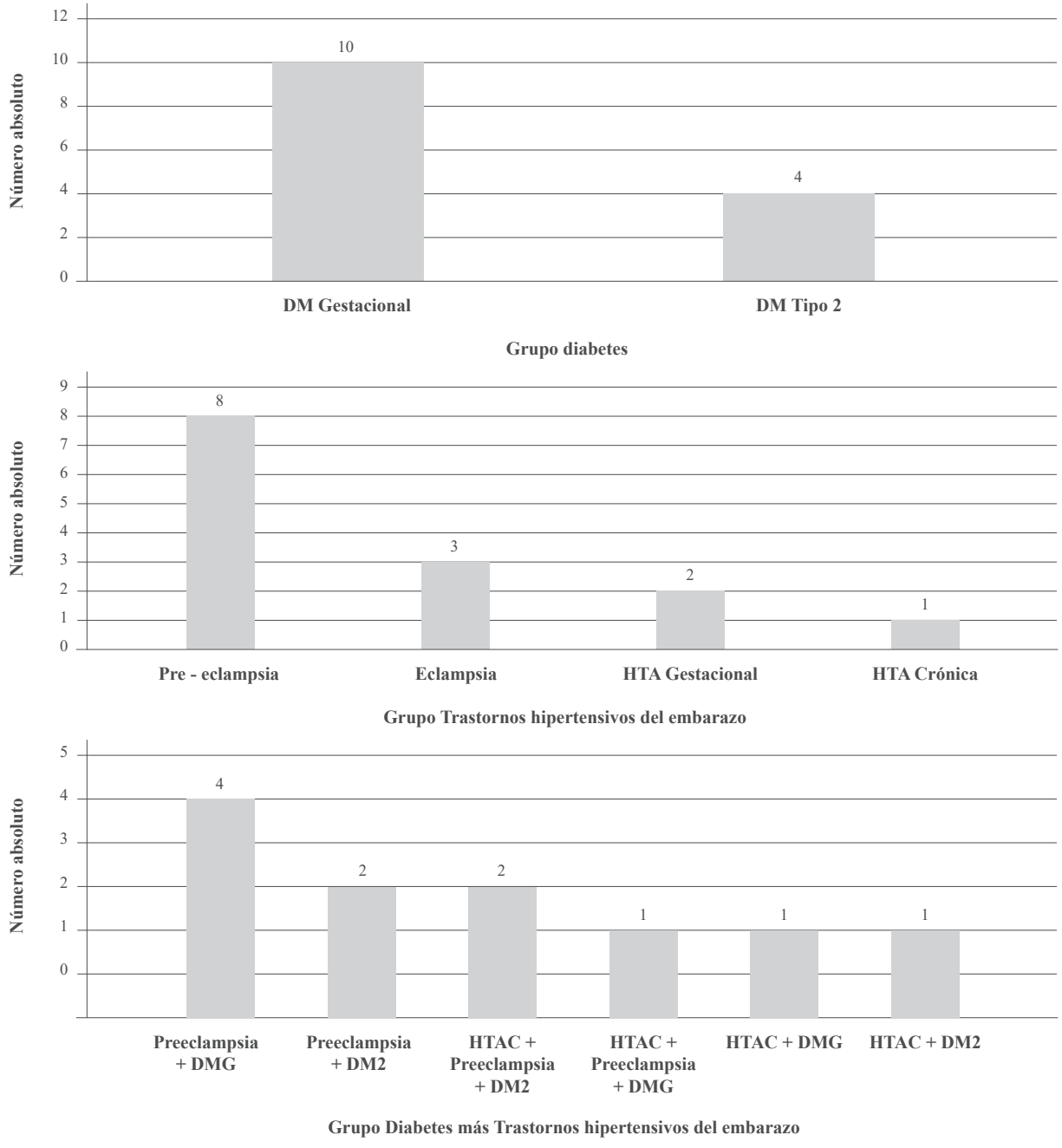


**Fig. 1.** Distribución de los grupos de estudios según diagnóstico de las embarazadas. DMG: diabetes mellitus gestacional. DM2: diabetes mellitus tipo 2. HTAC: hipertensión arterial crónica. HTAG: hipertensión arterial gestacional.

En la tabla II se presentan las características de la gestación y factores de riesgo de las embarazadas según los grupos de estudio. Se evidenció que ser primigesta fue significativamente más frecuente en el grupo de Trastornos Hipertensivos (p<0,05). La presencia de sobrepeso u obesidad fue significativamente más frecuente en el grupo de Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,05). El antecedente de un hijo macrosómico anterior fue significativamente más alto en el grupo de embarazadas con Diabetes (p<0,05). El antecedente de haber padecido un Trastornos Hipertensivos del Embarazo previamente fue significativamente más alto en el grupo de Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,05). Tener antecedentes familiares de diabetes fue significativamente más alto en el grupo de Diabetes (p<0,05). Respecto a tener antecedentes familiares de HTA, fue significativamente más elevado en el grupo de Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,05). La ganancia total de peso de las embarazadas no fue diferente entre los grupos.

En la tabla III se muestran los parámetros de control de PA, control metabólico, niveles de urea y creatinina de las embarazadas según grupos de estudio. La mitad de las pacientes con HTA estaban en buen control de sus cifras. La mayoría de las pacientes con diabetes (más del 70%) tenía buen control metabólico. Los niveles de creatinina fueron significativamente más altos en el grupo de embarazadas con Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,005). La presencia de proteinuria fue significativamente mayor en los grupos de Trastornos Hipertensivos y de Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,005).

En la tabla IV se presentan las variables clínicas del recién nacido según grupo Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos. Se observa que la frecuencia de cesárea fue significativamente más alta en el grupo de madres con Trastornos Hipertensivos (p<0,05). No hubo diferencia significativa en la edad gestacional entre los grupos, aunque en las embarazadas con Diabetes más Trastornos Hipertensivos se observa la más baja edad gestacional (35,64±3,20). Respecto al peso al nacer, éste fue significativamente más bajo en los recién nacidos hijos de madre con Trastornos Hipertensivos (p<0,05).

**Tabla II.** Características de la gestación y factores de riesgo de las embarazadas según grupo Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

| Variables | Control n=14 | Diabetes n=14 | Trastornos Hipertensivos n=14 | Diabetes más Trastornos Hipertensivos n=11 |
|---|---|---|---|---|
| **Gestación** | | | | |
| Primigesta | 4 (28,6) | 3 (21,4) | 7 (50,0)* | 1 (9,1) |
| Segunda Gesta | 4 (28,6) | 5 (35,7) | 2 (14,3) | 2 (18,2) |
| Multigesta | 6 (42,9) | 6 (42,9) | 5 (35,7) | 8 (72,7) |
| **Mayor 35 años** | 2 (14,3) | 6 (42,9) | 2 (14, 3) | 5 (45,5) |
| **Sob-Obesidad** | 4 (28,6) | 7 (50,0) | 6 (42,9) | 9 (81,8)* |
| **Ganancia Peso (kg)** | 9,00 ±3,11 | 8,50±4,83 | 10,82±4,10 | 8,01±2,98 |
| **AP Macrosomía** | 1 (7,1) | 5 (35,7)* | 0 (0,0) | 2 (18,2) |
| **AP THE** | 1 (7,1) | 0 (0,0) | 2 (14, 3) | 4 (36,4)* |
| **AF Diabetes** | 5 (35,7) | 11 (78,6)* | 8 (57,1) | 7 (63,6) |
| **AF HTA** | 5 (35,7) | 8 (57,1) | 8 (57,1) | 9 (81,8)* |

Datos de variables continuas en X±DE y de variables categóricas en n (%).
AP: Antecedentes Personales. THE: Trastorno Hipertensivo del Embarazo. AF: Antecedentes Familiares. * p<0,05

**Tabla III.** Control de presión arterial (PA), control metabólico, niveles de urea y creatinina de las embarazadas según grupo Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

| Variables | Control n=14 | Diabetes n=14 | Trastornos Hipertensivos n=14 | Diabetes más Trastornos Hipertensivos n=11 |
|---|---|---|---|---|
| **PA Sistólica (mmHg)** | 105,14±6,76 | 103,50±6,10 | 131,00±10,95 | 130,64±6,79 |
| **PA Diastólica (mmHg)** | 67,71±5,23 | 68,78±9,11 | 82,50±10,26 | 83,27±,82 |
| **Control de PA** | -- | -- | | |
| Bueno | | | 7 (50,0) | 5 (45,5) |
| Malo | | | 7 (50,0) | 6 (54,5) |
| **Glucemia Ay (mg/dL)** | 79,00±4,47 | 97,92±19,08 | 76,00±7, 36 | 103,46±37,54 |
| **Control Metabólico** | -- | | -- | |
| Bueno | | 10 (71,4) | | 8 (72,7) |
| Malo | | 4 (28,6) | | 3 (27,3) |
| **Urea (mg/dL)** | 19,63±4,40 | 22,72±6, 31 | 19,27±4,87 | 20,5±4,72 |
| **Creatinina (mg/dL)** | 0,67±0,18 | 0,74±0,21 | 0,78±0,16 | 0,92±0,20* |
| **Proteinuria** | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 12 (85,7)* | 7 (63,6)* |

Datos de variables continuas en X±DE y de variables categóricas en n (%). * p<0,005

**Tabla IV.** Variables clínicas del recién nacido según grupo Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

| Variables | Control n=14 | Diabetes n=14 | Trastornos Hipertensivos n=14 | Diabetes más Trastornos Hipertensivos n=11 |
|---|---|---|---|---|
| **Vía Nacimiento** | | | | |
| Parto | 7 (50,0) | 4 (28,6) | 2 (14,3) | 2 (18,2) |
| Cesárea | 7 (50,0) | 10 (71,4) | 12 (85,7)* | 9 (81,8) |
| **E. Gestacional (sem)** | 37,57±2,85 | 36,64±1,34 | 36,57±1,87 | 35,64±3,20 |
| **Peso al Nacer (kg)** | 2,83±0,52 | 3,31±0,66 | 2,55±0,57* | 3,18±1,18 |
| **Talla al nacer (cm)** | 48,71±3,10 | 49,14±2,14 | 46,50±3,55 | 47,55±4,68 |
| **Apgar** | | | | |
| 1 min | 6,85±2, 35 | 7,57±0,93 | 7,71±0,61 | 7,90±0,32 |
| 5 min | 8,64±0,9 | 8,71±0,61 | 8,92±0,27 | 8,90±0,32 |

Datos de variables continuas en X ± DE y de variables categóricas en n (%). * p<0,05

En la tabla V se resumen las alteraciones observadas en los recién nacidos (RN) de este grupo de embarazadas. Hubo 2 casos de mortinato (3,8%), ambos de madres con Diabetes más Trastornos Hipertensivos (p<0,05); hubo 3 RN con malformaciones congénitas (5,7%), un situs inversus y un pie equino varo, hijos de madre con Diabetes tipo 2, y un caso con agenesia de pabellón auricular derecho, hijo de madre con Diabetes más Trastornos Hipertensivos. Se encontró solo un caso de hipoglucemia neonatal, hijo de madre con DM2. Con respecto a la edad gestacional (EG), el 66% de los RN fueron de término y el 34% de pretérmino. Se observó en relación al peso al nacer, que el 60,4% fue adecuado a su edad gestacional, sin embargo hubo un 17% de pequeños y un 22,66% de RN grandes para su edad gestacional. Hubo 5 RN macrosómicos,

9,4% del total, 3 del grupo de embarazadas con Diabetes y 2 del grupo de Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

En la tabla VI se muestra la frecuencia de RN de pretérmino y de término en las embarazadas según los grupos de estudio. Hubo una frecuencia más alta de RN pretérmino en todos los grupos en comparación con el grupo control, sin embargo llegó a ser significativa en el grupo de madres con Diabetes más Trastornos Hipertensivos, donde más de la mitad de los RN fueron de pretérmino (54,5%; p<0,05), seguida por el grupo con Trastornos Hipertensivos, donde el 42,9% de los RN fueron de pretérmino. También se presenta la frecuencia de RN Pequeño para la EG, Adecuado y Grande para la EG en las embarazadas según grupos de estudio. Los RN Pequeños para la EG fueron significativamente más frecuentes en el grupo de madres con Trastornos Hipertensivos (42,9%; p<0,0001). La frecuencia de RN Grandes para la EG fue significativamente mayor en los grupos de madres Diabéticas (50%) y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos (45,5%; p<0,0001). No hubo casos de Pequeños ni Grandes para la EG en el grupo de madres control.

**Tabla V.** Alteraciones observadas en los hijos de las embarazadas incluidas .

| Variables (n=53) | n | % |
|---|---|---|
| **Mortinatos** | 2 | 3,8 |
| **Malformaciones Congénitas** | 3 | 5,7 |
| **Complicaciones Metabólicas: Hipoglucemia** | 2 | 3,8 |
| **Según Edad Gestacional:** | | |
| RN de Pretérmino | 18 | 34,0 |
| RN de Término | 35 | 66,0 |
| **Según Peso para Edad Gestacional:** | | |
| RN Pequeño | 9 | 17,0 |
| RN Adecuado | 32 | 60,4 |
| RN Grande | 12 | 22,6 |
| **Macrosomía Fetal** | 5 | 9,4 |

**Tabla VI.** Frecuencia de RN categorizados de acuerdo a la edad gestacional (EG) y al peso para la EG según grupo Control, con Diabetes, con Trastornos Hipertensivos y con Diabetes más Trastornos Hipertensivos.

| Variables | Control n=14 | Diabetes n=14 | Trastornos Hipertensivos n=14 | Diabetes más Trastornos Hipertensivos n=11 |
|---|---|---|---|---|
| **Edad Gestacional:** | | | | |
| RN Pretérmino | 2 (14,3) | 4 (28,6) | 6 (42,9) | 6 (54,5)* |
| RN Término | 12 (85,7) | 10 (71,4) | 8 (57,1) | 5 (45,5) |
| **Peso para EG:** | | | | |
| RN Pequeño | 0 (0,0) | 1 (7,1) | 6 (42,9)** | 2 (18,2) |
| RN Adecuado | 14 (100,0) | 6 (42,9) | 8 (57,1) | 4 (36,4) |
| RN Grande | 0 (0,0) | 7 (50,0)** | 0 (0,0) | 5 (45,5)** |

Datos en n (%). * p<0,05. ** p<0,0001.

Para poder determinar el riesgo (odds ratio), se realizó la asociación de la presencia o no de Trastornos Hipertensivos en las embarazadas con los RN de pretérmino y de término; se observó una asociación significativa de los Trastornos Hipertensivos con los RN de pretérmino, donde

el 48% de los RN fueron de pretérmino, mientras que entre aquellas embarazadas sin Trastornos Hipertensivos (Control y Diabetes), la frecuencia fue de 21,4%; así, los Trastornos Hipertensivos aumentan 3,3 veces el riesgo de RN de pretérmino (p=0,04; IC95%: 1,02-11,19) (Figura 2).

En la figura 3 se muestra la asociación entre la presencia o no de Trastornos Hipertensivos y el grupo de RN Pequeños para EG y RN Adecuado-Grandes para EG, incluyendo todas las embarazadas; se observó una asociación significativa de los Trastornos Hipertensivos con los RN Pequeños para EG, donde el 32% de los RN fueron Pequeños para EG, mientras que entre aquellas embarazadas sin Trastornos Hipertensivos (Control y Diabetes), la frecuencia fue de apenas 3,6%; así, los Trastornos Hipertensivos aumentan 12,7 veces el riesgo de RN Pequeño para EG (p=0,006; IC95%: 1,45-110,79).

En la figura 4 se muestra la asociación entre la presencia o no de Diabetes en las embarazadas y el grupo de RN Grandes para EG y RN Pequeños-Adecuados para EG; se observó una asociación significativa de la Diabetes con los RN Grandes para EG, donde el 48% de los RN fueron Grandes para EG, mientras que entre aquellas embarazadas sin Diabetes (Control y Trastornos Hipertensivos), no hubo casos de RN Grandes para EG; así, la Diabetes aumenta 24,92 veces el riesgo de RN Grande para EG (IC 95%; 2,91-212,81). De hecho, los 5 RN con macrosomía fueron del grupo con Diabetes, asociación que fue significativa (p=0,01) y se determinó un riesgo de macrosomía 2,4 veces mayor si la embarazada era diabética (odds ratio: 2,40; IC95%: 1,717-3,354). Es de hacer notar que también se encontró mayor frecuencia de RN Grandes para EG en el grupo con sobrepeso-obesidad, 34,6%, en comparación con un 11,1% en el grupo sin sobobesidad (datos no mostrados), sin embargo, al realizar los análisis de regresión lineal y logística, se determinó la mayor influencia de los valores de glucemia promedio en comparación con el IMC de la embarazada sobre el peso corporal del RN y la frecuencia de RN grandes para EG (p<0,001) (datos no mostrados).

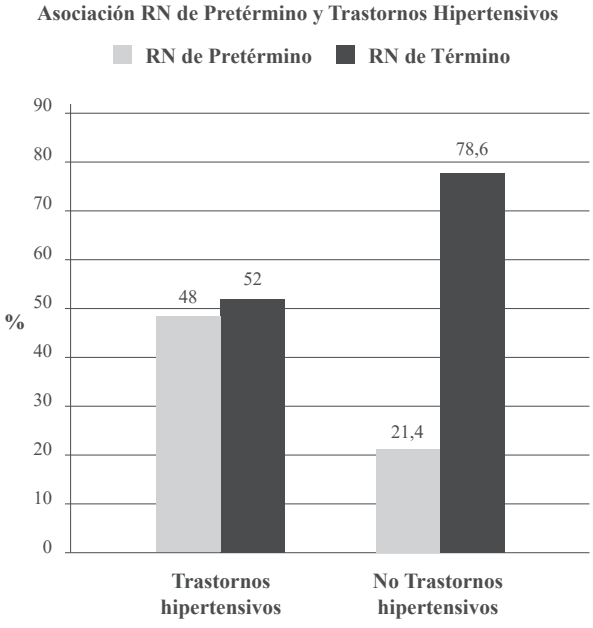


**Fig. 2.** Frecuencia de recién nacidos de pretérmino y de término en las embarazadas según presencia o no de trastornos hipertensivos. Porcentajes. Chi cuadrado: p=0,04; Odds ratio: 3,38; IC 95%: 1,02-11,19.

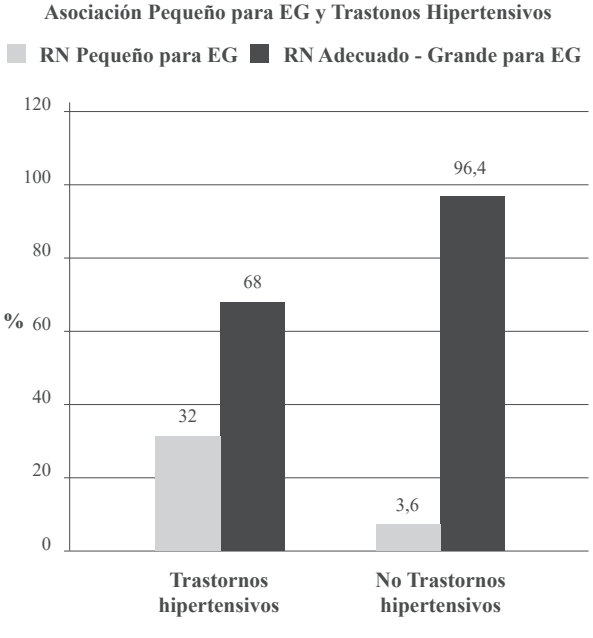


**Fig. 3.** Frecuencia de recién nacidos Pequeños para la edad gestacional y Adecuado-Grandes para edad gestacional en las embarazadas según presencia o no de trastornos hipertensivos. p=0,006; Odds ratio: 12,7; IC 95%: 1,45-110,79.

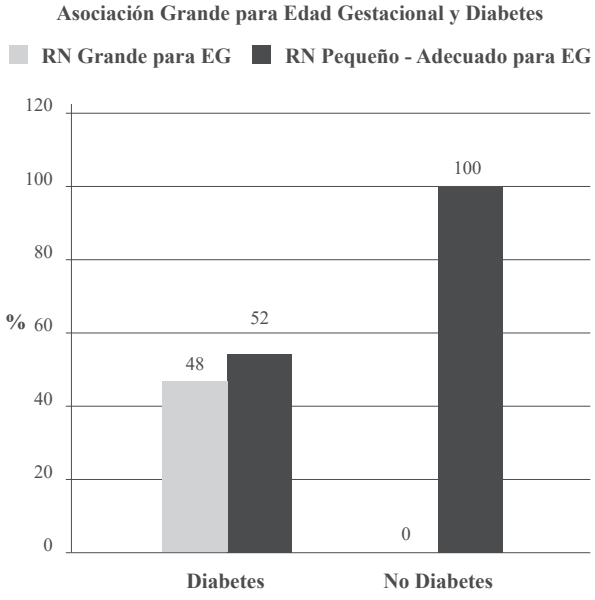


**Fig. 4.** Frecuencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional y pequeños-adecuados para edad gestacional en las embarazadas, según presencia o no de Diabetes. Chi cuadrado: p=0,0001; Odds ratio: 24,92; IC 95%; 2,91-212,81.

En apoyo a los hallazgos anteriores, se pudo determinar en la matriz de correlación realizada, que las glucemias de las embarazadas se correlacionaron positivamente con el percentil de peso del RN (r=0,369, p=0,007). A su vez, los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica mostraron una correlación negativa y significativa con la edad gestacional al momento del nacimiento (r=-0,251, p=0,007; r=-0,316, p=0,021, respectivamente) y la talla del RN (r=-0,331, p=0,015; r=-0,295, p=0,032, respectivamente), esto es, a mayores valores de TA, menor es la edad gestacional y la talla del RN (Figuras no mostradas).

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo en nuestro trabajo, de acuerdo al objetivo planteado, fue que se pudo comprobar la influencia de las patologías estudiadas sobre el peso corporal del RN. Al respecto, la diabetes mellitus se asocia con mayor frecuencia de RN grande para la EG y los trastornos hipertensivos se asocian con RN pequeño para la EG y mayor frecuencia de RN de pretérmino. Las embarazadas con ambas patologías, diabetes mellitus más trastornos hipertensivos tuvieron RN con pesos intermedios entre las patologías anteriores. Con respecto a las complicaciones metabólicas y malformaciones congénitas, hubo pocas, y no se pudieron asociar con las patologías estudiadas, excepto los dos casos de mortinatos que se presentaron en las embarazadas con ambas patologías, demostrando la mayor mortalidad fetal en estos casos. En este último aspecto, Garner y col[14] encontraron una tasa de mortalidad perinatal de 60 por cada 1000 mujeres que padecían diabetes del embarazo y preeclampsia versus 3,3 para aquellas pacientes diabéticas no preeclámpticas y 2,1 para mujeres sanas.

Estos hallazgos han sido reportados por otros autores; Mohammadbeigi y col[15] encontraron mayor riesgo de RN grande para EG en hijos de madre con diabetes mellitus en comparación con el grupo control (p= 0,03). A su vez, Benítez y col[18] mostraron que los recién nacidos cuyas madres padecieron preeclampsia/eclampsia durante el embarazo, tuvieron al nacer 270 g menos de peso que los no expuestos (p<0,0001), mientras que aquellos recién nacidos hijos de madre diabética tenían 460 gr más de peso al nacer en comparación con el grupo no expuesto (p<0,0001). Similar a nuestros hallazgos, Keenan y col[16] reportaron una mayor tasa de prematuridad en mujeres con diabetes más trastornos hipertensivos que en su grupo control (35,5% versus 9,4%; p=0.001), y Xiong y col[17] encontraron que los RN hijos de madres con trastornos hipertensivos tenían mayor frecuencia de pequeños para la EG frente al grupo control (p<0,01).

El riesgo de RN grande para la EG en los casos de embarazadas con diabetes de nuestro estudio fue 24,92 veces mayor en comparación con embarazadas sin diabetes; esto está descrito en la literatura en múltiples estudios a lo largo del tiempo, y la explicación fisiopatológica es el hiperisulinismo fetal secundario a la hiperglucemia materna; el exceso de insulina activa vías alternas de crecimiento celular, que favorecen que el

feto crezca por encima del percentil normal[7]. Al respecto, Álvarez y col[19] demostraron relación entre el valor glucémico y el peso neonatal, comprobando que por cada mg/dL aumentado por encima del valor normal, el niño nace pesando 2 g más (<0,001).

Claros y col[18] encontraron mayor frecuencia de RN pequeño para la EG en el grupo de madres que tenía trastornos hipertensivos frente a mujeres sanas (p=<0,0001), similar a nuestro estudio, donde se encontró un riesgo 12,7 veces mayor de RN pequeño para la EG y 3,38 veces mayor de RN pretérmino en el grupo de embarazadas que tuvieron trastornos hipertensivos. Además, las cifras de TA sistólica y diastólica mostraron una correlación inversa y significativa con las semanas de gestación al momento del nacimiento y la talla del RN; al respecto, Xiong y col[17] también demostraron que mientras más altos los niveles de TA, mayor es el riesgo de prematuridad (p=0,001) y de RN pequeño para EG (p=0,01), las pacientes con menor edad gestacional fueron aquellas que presentaron cifras de TA más elevadas. El mecanismo fisiopatológico de estos hallazgos es la vasoconstricción que reduce la perfusión uteroplacentaria, lo cual genera un ambiente hipóxico, que reduce el crecimiento fetal. Las madres con trastornos hipertensivos pueden presentar complicaciones severas antes de las 37 semanas de gestación, siendo necesaria la culminación prematura del embarazo; del mismo modo ocurre sufrimiento fetal debido a la restricción del paso de oxígeno a través de la placenta[20].

También en este grupo de embarazadas con trastornos hipertensivos, donde prevaleció la preeclampsia, se observó que presentaron la menor edad materna y la mayor frecuencia de primera gestación, lo cual coincide con lo publicado por Campos y col[21], quienes reportaron que la menor edad materna estaba en el grupo con trastornos hipertensivos, mientras que fue superior a 35 años en el grupo de mujeres con diabetes gestacional más trastornos hipertensivos en comparación con el grupo control (35,5 vs. 32,9 años; p<0,001), y con lo expresado por Bryson y col[22], quienes encontraron mayor frecuencia de primigestas en los grupos que padecían preeclampsia versus el grupo control (p<0,01). También este grupo mostró una frecuencia de cesárea significativamente más alta en comparación con el grupo control, similar a lo reportado por Kim y col[23] quienes observaron mayor frecuencia de cesárea en el grupo de preeclámpticas en comparación con las no preeclámpticas (48/164, 29% vs. 16/245, 7%; p< 0,001). Es de resaltar que en nuestro trabajo la edad materna mayor de 35 años no tuvo asociación ni con diabetes ni con trastornos hipertensivos durante el embarazo, contrario a lo observado en la literatura donde está descrito que la edad materna mayor a 35 años tiene mayor predisposición tanto a padecer diabetes como trastornos hipertensivos[7,8].

Se debe hacer notar la importancia de conocer los antecedentes familiares y personales de las pacientes embarazadas, ya que podrían predecir posibles padecimientos durante el embarazo. Así, poseer antecedentes familiares de diabetes y el antecedente de un hijo macrosómico anterior fue significativamente más alto en el grupo de diabéticas versus el grupo control, como bien lo señalaron Waleed y col[24] quienes publicaron un OR de 6,57 de presentar diabetes gestacional para aquellas madres que tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus (p=0,001), y una mayor frecuencia de diabetes en las madres con antecedente de macrosomía fetal (35% vs 1,3% p=0,001). De igual forma, el antecedente familiar de HTA o el antecedente de haber padecido un trastorno hipertensivo del embarazo previamente, fue significativamente más elevado en el grupo de diabetes más trastornos hipertensivos comparado con el grupo control o de diabetes, similar a lo señalado por Oppermann y col[25], quienes encontraron más frecuencia de antecedente familiar de HTA y de trastorno hipertensivo del embarazo previo, en aquellas madres que desarrollaron diabetes más trastornos hipertensivos (p<0,02).

De acuerdo a nuestros resultados se puede concluir que en este grupo de mujeres embarazadas, similar a los hallazgos en la

literatura, se encontró que la diabetes mellitus y los trastornos hipertensivos se encuentran directamente asociados a trastornos fetales y neonatales, específicamente sobre el peso al nacer, la edad gestacional al nacer, la vía de nacimiento y la mortalidad neonatal. Los hijos de madres con trastornos hipertensivos con frecuencia son de pretérmino, pequeños para la EG y son pacientes que ameritan cesárea abdominal. La diabetes en el embarazo se asocia con RN grandes para la edad gestacional y macrosomía. La coexistencia de ambas condiciones, madres con diabetes y trastornos hipertensivos, presenta mayor frecuencia de mortalidad neonatal y RN pretérmino. Los antecedentes familiares y personales de diabetes, macrosomía fetal, HTA y preeclampsia alertan sobre la posibilidad de diabetes y trastornos hipertensivos en la embarazada. Es recomendable identificar a las mujeres con DM o en riesgo de DM gestacional, así como diagnosticar tempranamente los trastornos hipertensivos, para realizar intervenciones precoces y tratamientos oportunos, con lo cual se reduciría el riesgo de morbi-mortalidad materno-perinatal.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. Reporte Global 2016; 1-2. Accesado en febrero 2023. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf.
2. Gajera D, Trivedi V, Thaker P, Rathod M, Dharamsi A. Detailed review on gestational diabetes mellitus with emphasis oh pathophysiology, epidemiology, related risk factors, and its subsequent conversion to type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res 2023;55:295-303. Doi: 10.1055/a-2061-9441.
3. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care 2008;31:899-904. doi: 10.2337/dc07-2345.
4. Brajkovich I, Febres F, Camejo M, Palacios A. Manual venezolano de diabetes gestacional. Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14:56-90.
5. Salvía M, Álvarez E, Cerqueira M. Hijo de madre diabética. Prot Diagn Terap de la AEP: Neonatología 2008;1:135-138. www.aeped.es/protocolos/.
6. Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, DeVries JH, Heringa MP, Franx A, Groenendaal F, Lamain-de Ruiter M. Neonatal hypoglycemia following diet-controlled and insulin-treated gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2018:41:1385-1390. DOI: 10.2337/dc18-0048.
7. McCance D. A practical manual of diabetes in pregnancy. 2da. ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2018:49-150.
8. López N, Malamud J, Nores J, Papa S. Consenso de Obstetricia FASGO Estados hipertensivos y embarazo 2017. Accesado en febrero 2023. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar.
9. Poshwa W, Khaliq O. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). Oxid Med Cell Longev 2021;2021:5581570. doi: 10.1155/2021/5581570.
10. National Health Service in England 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Accesado febrero 2019. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/NG133.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019;14:165-167.
12. Ministerio de salud pública y bienestar social. Manual de atención neonatal 2016; 2: 26-30. Accesado febrero 2023 Disponible en: https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/9fac93-manualdeatencinneonatal.autorizadomspbsresolucinministerialsgn816.pd
13. Jurado E, Abarca A, Osorio C, Campos R, Saavedra A, Álvarez J. El crecimiento intrauterino. Bol Med Hosp Infant Mex 1970;20:163-195.
14. Garner P, D'Alton M, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1990:163;505-508. Doi: 10.1016/0002-9378(90)91184-e.
15. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi zadeh N, Mohammadsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. Ann Med Health Sci Res 2013;3:546-550. Doi: 10.4103/2141-9248.12209
16. Keenan E, Yanit D, Snowden P. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2012;4: 222-244. Doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.066.
17. Xiong X, Demianczuk N, Saunders L, Wang F, Fraser W. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol 2002;155:203-209. Doi: 10.1093/aje/155.3.203.
18. Claros B, Mendoza L. Impacto de los trastornos hipertensivos, la diabetes y la obesidad materna sobre el peso, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal. Rev Chil Obstet Ginecol 2016:81;480-488.
19. Álvarez D, Valdés L, Santana O, Lugo J. Excess and low body weight at birth in diabetic-mother infants. Rev Cubana Obstet Ginecol 2012;38:294-304.
20. Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005;308:1592-1594. Doi: 10.1126/science.1111726.

21. Campos A, Massa C, Rangel R, Cardoso M, Borges M. Chronic hypertension with gestational diabetes mellitus: What about complications?. Am J Exp Clin Res 2016; 3:180-183.

22. Bryson, C, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. Am J Epidemiol 2003;158:1148–1153. Doi: 10.1093/aje/kwg273.

23. Kim LH, Cheng YW, Delaney S, Jelin AC, Caughey AB. Is preeclampsia associated with an increased risk of cesarean delivery if labor is induced?. Europe PMC 2010;22:1072. Doi: 10.3109/14767050903168432

24. Waleed M, Khali N, Mahmoud N. Risk factors for gestational diabetes mellitus among pregnant women attending Monshaat Sultan Family Health Center, Menoufia Governorate. Menoufia Med J 2018;31:2:640-645. Doi: 10.4103/1110-2098.239759.

25. Oppermann M, Alessi J, Hirakatav M, Wiegand D, Reichelt A. Risk factors for pregnancy hypertensive disorders in a cohort of women with pregestational diabetes. Diabetes 2018;67:118-125. Doi:10.2337/db18-1450-P.

# CASOS CLÍNICOS

## SARCOIDOSIS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL DERECHA.

*Martha Amesty-Sáez[1], Eduardo Reyna-Villasmil[2].*

[1]Especialista en Obstetricia y Ginecología, Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida. Estados Unidos. [2]Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 91-97**

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de sarcoidosis de la glándula suprarrenal derecha.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 59 años, habitante del estado de Florida, Estados Unidos, que acude a la consulta por dolor lumbar de 6 meses de evolución. Niega síntomas concomitantes. La exploración física estaba dentro de los límites normales. Las imágenes de tomografía computarizada mostraban lesión multinodular de la glándula suprarrenal derecha de aproximadamente 3,5 centímetros junto con un nódulo no calcificado de 4 centímetros de diámetro en el segmento superior del lóbulo izquierdo del pulmón. Las pruebas de función hormonal estaban dentro de los límites normales, descartando la posibilidad de insuficiencia suprarrenal. Debido al tamaño de la lesión se realizó adrenalectomía laparoscópica encontrándose tumor amarillento en la glándula suprarrenal derecha con márgenes irregulares y textura blanda. El examen histológico confirmó la presencia de sarcoidosis de la glándula suprarrenal derecha.

**Conclusión:** La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica caracterizada histológicamente por la presencia de granulomas de células epitelioides que no se fusionan a los tejidos afectados. Las manifestaciones extra-pulmonares pueden ser difíciles de tratar en pacientes individuales. La etiología de la sarcoidosis sigue sin estar clara, aunque se reconoce como una enfermedad de linfocitos T activados. Sin embargo, la sarcoidosis suprarrenal es poco frecuente. Suele descubrirse de forma incidental, sin hallazgos clínicos anormales ni alteraciones en las pruebas de laboratorio. Las opciones de tratamiento de la sarcoidosis suprarrenal dependen de la presencia de insuficiencia suprarrenal y de la afectación de otros órganos.

**Palabras clave:** Sarcoidosis de la glándula suprarrenal; sarcoidosis extra-pulmonar; enfermedad granulomatosa.

## SARCOIDOSIS OF THE RIGHT ADRENAL GLAND.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a case of sarcoidosis of the right adrenal gland.

**Case Report:** A 59-year-old female patient, a resident of the state of Florida, United States, presents to the office with low back pain of 6 months' duration. She denies any concomitant symptoms. Physical examination is unremarkable. Computed tomography imaging reveals a 3.5 centimeter multinodular lesion of the right adrenal gland, along with a 4-centimeter noncalcified nodule in the upper segment of the left lung. Hormonal function tests are within normal limits, ruling out adrenal insufficiency. Given the size of the lesion, a laparoscopic adrenalectomy is performed, revealing a yellow-colored tumor of the right adrenal gland with irregular margins and soft consistency. Histologic examination confirms the presence of sarcoidosis of the right adrenal gland.

**Conclusions:** Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease characterized histologically by the presence of epithelioid cell granulomas that do not fuse to the affected tissues. Extra-pulmonary manifestations may be

**Articulo recibido en:** noviembre 2023. **Aceptado para publicación en:** abril 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Eduardo Reyna-Villasmil. **Email:** sippenbauch@gmail.com

difficult to treat in individual patients. The etiology of sarcoidosis remains unclear, although it is recognized as a disease of activated T lymphocytes. However, adrenal sarcoidosis is rare. It is usually discovered incidentally, without abnormal clinical findings or alteration of laboratory tests. Treatment options for adrenal sarcoidosis depend on the presence of adrenal insufficiency and the involvement of other organs.

**Key words:** Adrenal gland sarcoidosis; extra-pulmonary sarcoidosis; granulomatous disease.

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, multisistémica, idiopática y rara, producto de la combinación de factores genéticos, étnicos y ambientales predisponentes[1]. A pesar de que el mecanismo exacto aún es desconocido, diferentes estudios indican la relación potencial de la respuesta inmune, mediada por células T Helper a antígenos propios y extraños en sujetos con predisposición genética[1,2].

La sarcoidosis está caracterizada histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides no caseosos, que afectan principalmente al tejido pulmonar. Sin embargo, también puede afectar ganglios linfáticos, piel, ojos, corazón y sistema nervioso central[2]. La participación de órganos endocrinos es poco común, la afección de la glándula suprarrenal es muy infrecuente en la sarcoidosis. Sin embargo, en algunos casos es posible la aparición de insuficiencia adrenal[3]. La asociación entre sarcoidosis y enfermedad de Addison también es inusual con solo algunos casos descritos[4]. Se presenta un caso de sarcoidosis de la glándula suprarrenal derecha.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 59 años de edad, habitante del estado de Florida, Estados Unidos, quien asistió a consulta por presentar dolor lumbar derecho de leve intensidad y carácter punzante de aproximadamente 6 meses de evolución. Negaba antecedentes de patologías endocrinas - neoplásicas, personales o familiares de importancia. También negaba cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de peso, palpitaciones, sudoración, evacuaciones líquidas, hematuria u otra sintomatología sugestiva de afectación endocrina.

El examen físico estaba dentro de límites normales y los signos vitales no mostraron alteraciones. En la evaluación abdominal no se encontraron evidencias de irritación peritoneal y la puño percusión fue negativa. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron hemoglobina de 9 gr/L y cuenta blanca de 8.800 células/mL con 69% de neutrófilos. Las pruebas de funcionalismo hepático y renal, electrolitos séricos y parámetros de coagulación estaban dentro de límites normales. La prueba de orina no mostró alteraciones en los parámetros cualitativos y cuantitativos. La radiografía simple de tórax no mostró evidencia de procesos pulmonares, cardiovasculares o adenopatías hiliares. Las imágenes de las radiografías simples de abdomen fueron normales.

Las imágenes de la tomografía computada de abdomen mostraron aumento de volumen de la glándula suprarrenal derecha con presencia de lesión nodular de aproximadamente 3,5 centímetros, lo que sugería la posibilidad diagnóstica de adenoma o neoplasia maligna suprarrenal (Figura 1). La resonancia magnética confirmó el hallazgo de la lesión nodular con características hipointensas en T2 e isointensas en T1 y realce heterogéneo con la administración de gadolinio (Figura 2). La tomografía torácica mostró un nódulo no calcificado, bien definido, de aproximadamente 4 centímetros de diámetro en el segmento superior del lóbulo pulmonar izquierdo.

Las pruebas hormonales suprarrenales demostraron valores de excreción urinaria de 17-OH corticosteroides durante 24 horas de 6,28 mg/día (Valor normal-VN 6-15 mg/día), ácido vanilmandélico de 2,5 mg/día (VN menor a 7 mg/día), cortisol plasmático basal matutino 470,2 picomol/L (VN 150-638, picomol/L), adre-

nalina plasmática 73,0 pg/mL (VN menor a 100 pg/mL), noradrenalina plasmática 493,7 pg/mL (VN menor a 600 pg/mL), dopamina plasmática 95,0 pg/mL (VN menor a 100 pg/mL), sulfato de dehidroepiandrostenodiona 69 µg/dl (VN 35-430 µg/dl) y hormona adenocorticotropa plasmática 16,1 pg/ml (VN 6-30 pg/ml). Los anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena y contra antígenos de núcleo extraíble fueron negativos, excluyendo la posibilidad diagnóstica de lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunes.

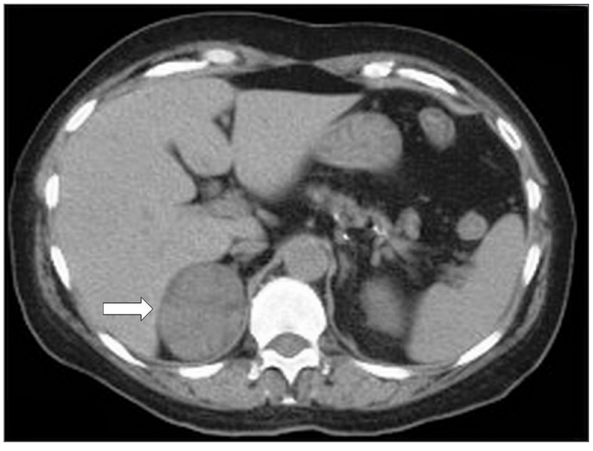

**Fig. 1.** Imagen axial de tomografía computada. La flecha señala lesión nodular con patrón de realce heterogéneo de la glándula suprarrenal derecha.

En vista de estos hallazgos se planteó la resección quirúrgica del tumor mediante laparoscopia para establecer el diagnóstico definitivo. Durante la cirugía se encontró tumoración en glándula suprarrenal derecha de color amarillento que medía 4 x 4 x 3 centímetros con márgenes irregulares y textura blanda, realizándose adrenalectomía laparoscópica derecha (Figura 3). No se observó invasión a órganos adyacentes ni linfadenopatías regionales. La paciente fue dada de alta sin complicaciones postoperatorias a los 6 días. Debido a las condiciones de la paciente se decidió referirla al servicio de oncología médica que en vista de los hallazgos decidió no realizar ningún tratamiento adyuvante y recomendó continuar seguimiento ambulatorio. Después de 14 meses de seguimiento, la paciente no ha presentado recurrencia.

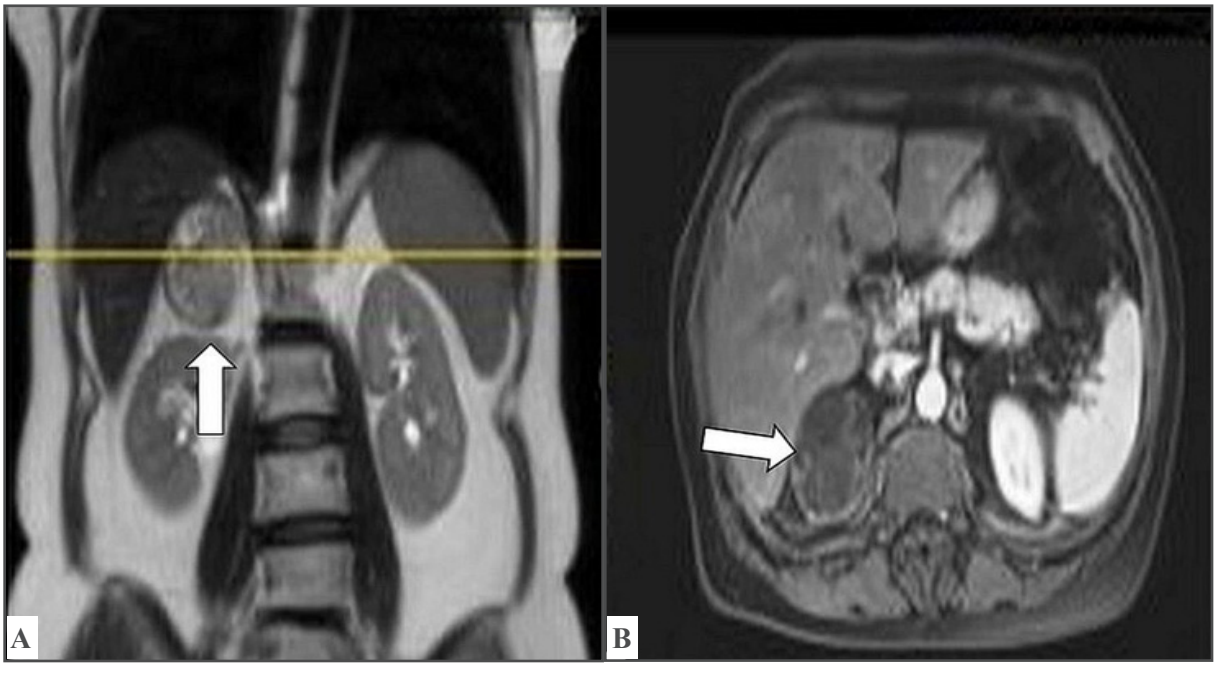


**Fig. 2.** Imagen de resonancia magnética. La flecha señala: A) Lesión suprarrenal derecha con características hipointensas en T2. B) Realce heterogéneo posterior a la administración de gadolinio.

**Fig. 3.** Imagen intraoperatoria del tumor suprarrenal derecho.

El examen de anatomía patológica demostró presencia de granulomas no caseosos compuestos por células epitelioides con escasas células gigantes de Langhans y linfocitos dispersos agrupados en agregados linfohistiociticos (Figura 4). Todos estos hallazgos fueron compatibles con sarcoidosis de la glándula suprarrenal derecha.

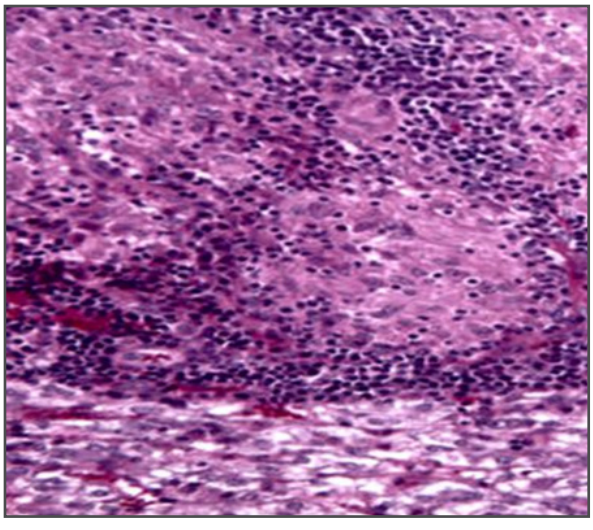

**Fig. 4.** Granuloma no caseoso compuesto por células epitelioides y células gigantes de Langhans dispersas. No se observó necrosis ni microorganismos. (Coloración hematoxilina-eosina. 200X).

A un año de la intervención quirúrgica, la paciente continuaba en seguimiento ambulatorio con el objetivo de monitorizar la evolución de la enfermedad pulmonar. No se había encontrado evidencia de crecimiento del nódulo pulmonar, cambios en la densidad del mismo, aparición de bordes espiculados/lobulados o nuevos nódulos pulmonares.

## DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa y multisistémica que generalmente presenta manifestaciones pulmonares, pero puede afectar cualquier órgano y tejido. Tienen una amplia variedad de manifestaciones clínicas que dependen del tejido afectado y pueden imitar otras enfermedades. El hallazgo histológico característico es la presencia de granulomas de células epitelioides separadas del tejido afectado. Su etiología es desconocida con pronóstico incierto[1,5]. Aparece más comúnmente entre la segunda y cuarta década de la vida, aunque existen informes de casos en niños y ancianos. Parece ser más prevalente en mujeres. Además, los sujetos con dos o más miembros de la familia diagnosticados con sarcoidosis tienen mayor riesgo de desarrollar esta condición[4-8]. En la mayoría de los casos, la condición remite en los 3 años siguientes a su aparición en la mayoría de los casos, mientras que 10-30% de los pacientes desarrollan enfermedad crónica que requiere tratamiento continuo[5,6].

La tasa de incidencia de sarcoidosis en el norte de Europa es 5-40 casos por 100.000 personas, en comparación con 1-2 casos por 100.000 en Japón. La enfermedad ocular es más común en pacientes japoneses, mientras que los síntomas articulares son más comunes en Europa[6]. Por otra parte, los sujetos de raza negra tienen mayor riesgo de presentar compromiso ocular / cutáneo y con más frecuencia sufren enfermedad crónica y debilitante[7]. El pulmón es el órgano más comúnmente afectado en la sarcoidosis. Sin embargo, 16% de los casos diagnosticados presentan afectación extra-pulmonar[8,9].

La sarcoidosis de las glándulas suprarrenales es rara y la actividad de la glándula generalmente no está afectada. Un gran número de casos de

insuficiencia adrenal en pacientes con sarcoidosis ocurre en forma secundaria a la infiltración granulomatosa del hipotálamo e hipófisis[10]. Los casos de insuficiencia primaria ocurren cuando la mayor parte del tejido adrenal normal es reemplazado por tejido fibroso denso[3]. Aunque la enfermedad de Addison es inusual en estos pacientes, existen informes de muertes debidas a crisis suprarrenal, probablemente relacionada con reacciones de autoinmunidad[11,12]. La paciente del presente caso no mostró alteraciones en el funcionamiento de la glándula suprarrenal.

La sarcoidosis puede ser difícil de identificar debido al compromiso multi-orgánico y diferente sintomatología que puede imitar otras condiciones. El diagnóstico es realizado por hallazgos clínicos y radiológicos sugestivos, junto a la evidencia histológica de granulomas no caseosos en ausencia de microorganismos o partículas[4]. En estos pacientes es obligatorio evaluar el funcionalismo hepatorenal. Alteraciones en las pruebas de hematología pueden sugerir afección esplénica o de la médula ósea. También se debe realizar la prueba cutánea de tuberculina para descartar tuberculosis. La evaluación oftalmológica y electrocardiograma son necesarios para detectar afección ocular y cardiaca, respectivamente[2]. El aumento de las concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina ha sido propuesto como prueba diagnóstica, pero carece de suficiente especificidad[1,6].

En los casos de sarcoidosis de la glándula suprarrenal es obligatorio determinar las concentraciones de cortisol y hormona adrenocorticotropa basales ante la posibilidad de insuficiencia adrenal. Aunque los pacientes pueden estar predispuestos a la insuficiencia suprarrenal, en estos pacientes su aparición es infrecuente. En este caso, la paciente no presentó indicios de alteraciones hormonales. Habitualmente, en pacientes con sarcoidosis de la glandula suprarrenal, el estado funcional es normal cuando se evalúa después de la estimulación con ACTH exógena. Esta excepción se da en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, debido a la infiltración hipotalámica-hipofisaria por granulomas sarcoideos. Tanto la tomografía computarizada como por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa pueden ser útiles para identificar el grado de afectación de la glándula suprarrenal, al igual que otras lesiones extratorácicas[2,11].

Los diagnósticos diferenciales de sarcoidosis son otras causas de enfermedad granulomatosa, incluidas infecciones micobacterianas (tuberculosis y lepra), infecciones fúngicas (coccidiomicosis e histoplasmosis), sífilis, exposición a partículas (como berilio) y granulomatosis con poliangitis[1].
Es importante reconocer que no todos los pacientes con sarcoidosis requieren tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con presentaciones agudas generalmente presentan remisión espontánea y, en muchas ocasiones, solo necesitan tratamiento sintomático con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con función pulmonar estable, sin síntomas y enfermedad limitada, pueden controlarse sin tratamiento y, a menudo, mantienen curso estable[13]. La indicación de tratamiento inmediato por condiciones potencialmente peligrosas incluye enfermedad pulmonar progresiva, sarcoidosis cardíaca, neurosarcoidosis, hipercalcemia que no responde a las medidas dietéticas y compromiso ocular[1].

El tratamiento con corticosteroides puede utilizarse para tratar todas las manifestaciones agudas. Sin embargo, no está claro que tenga efectos benéficos a largo plazo. Las dosis más altas son utilizadas en afección neurológica y cardiaca, mientras que las dosis más bajas son útiles para otros órganos afectados. Se debe hacer esfuerzos para minimizar las posibles complicaciones, utilizando la dosis efectiva más baja, tratamiento local cuando sea posible e iniciar terapias complementarias para prevenir la pérdida ósea y las infecciones oportunistas inducida por los corticosteroides[14].

En casos donde la dosis de corticosteroides no pueda disminuirse por riesgo de recurrencia de la

enfermedad o por intolerancia, es necesario considerar el uso de otros fármacos. El metotrexato puede ser eficaz tanto en la enfermedad pulmonar como extra-pulmonar[14]. Los antimaláricos, como cloroquina e hidroxicloroquina, también son efectivos, en particular en afección cutánea e hipercalcemia[16]. El uso de inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida también han sido descritos, aunque faltan ensayos controlados[2]. Dada la importancia del factor de necrosis tumoral en la formación de granulomas, los agentes anti-factor de necrosis tumoral también han sido utilizados como tratamiento, pero informes de reacciones granulomatosas similares a la sarcoidosis en pacientes tratados por otras indicaciones han provocado precaución de su uso. El rituximab también es eficaz en casos de sarcoidosis ocular y neurosarcoidosis[1,16].

Las opciones de tratamiento de la sarcoidosis de la glándula suprarrenal dependen de la presencia de insuficiencia adrenal y afectación de otros órganos[3]. Los casos con insuficiencia adrenal pueden necesitar tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes con sarcoidosis de la glándula suprarrenal deben ser sometidos a seguimiento regular (6, 12 y 24 meses) con medición de las concentraciones hormonales y estudios de imágenes para evaluar la progresión de la enfermedad[15].

Aunque la mayoría de los tumores suprarrenales son benignos, en este caso se realizó la resección debido al tamaño del tumor y la edad de la paciente, a pesar de que era no funcionante. La cirugía de las glándulas suprarrenales es relativamente sencilla con pocas complicaciones. Sin embargo, este tratamiento en los casos de sarcoidosis de la glándula suprarrenal es controversial[15].

Hasta la fecha, no se ha identificado una referencia específica que establezca una relación entre la lateralidad de los nódulos en la sarcoidosis extrapulmonar y pulmonar. La distribución de los granulomas es variable y depende de varios factores, como susceptibilidad genética y respuesta inmune del individuo afectado.

## CONCLUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica relativamente común caracterizada por granulomas epitelioides no caseosos. La participación de las glándulas endocrinas conduce a una amplia gama de presentaciones. No obstante, la sarcoidosis de la glándula suprarrenal es rara. Generalmente, se descubre de forma accidental, sin hallazgos clínicos anormales ni alteración de las pruebas de laboratorio. Las opciones de tratamiento de la sarcoidosis de la glándula suprarrenal dependen de la presencia de insuficiencia adrenal y afectación de otros órganos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iskander PA, Patel P, Patel R, Shafi C, Zheng J, Iskander A, Miller J. Sarcoid here, sarcoid there, sarcoid everywhere. Cureus 2023;15:e34904. doi: 10.7759/cureus.34904.
2. Shaik L, Wagner Sherer M, Rhodes MT. An atypical case of extrapulmonary sarcoidosis. Cureus 2022;14:e32164. doi: 10.7759/cureus.32164.
3. Gostiljac DM, Dordević PB, Maric-zivković J, Canović F. Sarcoidosis localized in endocrine glands. Med Pregl 2005;58 Suppl 1:25-9.
4. Takahashi K, Kagami S, Kawashima H, Kashiwakuma D, Suzuki Y, Iwamoto I. Sarcoidosis Presenting Addison's Disease. Intern Med 2016;55:1223-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5392.
5. Khalaji A, Rezaei SS, Shajari R, Masoumi M. Sarcoidosis with multiple organ involvement and uncommon symptoms: A case report. Clin Case Rep 2022;10:e6168. doi: 10.1002/ccr3.6168.
6. Baughman RP, Judson M. Sarcoidosis: Advances in Therapy. Semin Respir Crit Care Med 2020;41:605-606. doi: 10.1055/s-0040-1714281.
7. Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Bando M. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan Respir Med. 2015;109:272-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.12.012.
8. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Fijołek J, Roszkowski-Śliż K. Systemic treatment for sarcoidosis was needed for 16% of 1810 Caucasian patients. Clin Respir J 2018;12:1367-1371. doi: 10.1111/crj.12664.
9. Calender A, Weichhart T, Valeyre D, Pacheco Y. Current insights in genetics of sarcoidosis: Functional and

clinical impacts. J Clin Med 2020;9:2633. doi: 10.3390/jcm9082633.

10. Sta Maria IMP, Tullio J, Mahalingam V, Abukhaled J, Garlapaty V. Extrapulmonary sarcoidosis with multi-organ involvement presenting primarily as hypercalcemia. Cureus 2023;15:e33562. doi: 10.7759/cureus.33562.
11. Gaddam M, Ojinnaka U, Ahmed Z, Kannan A, Quadir H, Hakobyan K, Mostafa JA. Sarcoidosis: Various presentations, coexisting diseases and malignancies. Cureus 2021;13:e16967. doi: 10.7759/cureus.16967.
12. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and familial mediterranean fever. Reumatol Clin 2017;13:221-223. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.001.
13. Kobak S. Treat to target and tight control: Could be a new approach in the treatment of sarcoidosis? Intractable Rare Dis Res 2023;12:22-28. doi: 10.5582/irdr.2022.01123.
14. Stievenart J, Le Guenno G, Ruivard M, Rieu V, André M, Grobost V. Cardiac sarcoidosis: systematic review of the literature on corticosteroid and immunosuppressive therapies. Eur Respir J. 2022;59:2100449. doi: 10.1183/13993003.00449-2021.
15. Franzen DP, Brutsche M, Nilsson J, Böni C, Daccord C, Distler O, Elsener D, Funke-Chambour M, Gruner C, Hayward-Könnecke H, et al. Sarcoidosis - a multisystem disease. Swiss Med Wkly 2022;152:w30049. doi: 10.4414/smw.2022.w30049.
16. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis. Clin Rev Allergy Immunol 2015;49:79-92. doi: 10.1007/s12016-015-8492-9.

# USO DE SORAFENIB EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO A PULMÓN EN EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

***Ana Carolina Hidalgo Valera[1], Ayrton Braca[1], Frances Ursula Stock Leyton[2], Aiza Manzo Porras[3], Jueida Azkoul Askul[1].***

[1]Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. [2]Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. [3]Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Caracas, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 98-105**

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar caso de niño de 9 años con cáncer papilar de tiroides (CPT) metastásico, tratado con Sorafenib, con buena respuesta.

**Caso clínico:** Escolar que inicia con fiebre, cefalea y adenopatía cervical derecha, posteriormente disnea a pequeños esfuerzos y desaturación. Ingresa al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, y fue tratado por neumonía, sin mejoría. En ecografía de cuello por adenopatía palpable, se evidencia un nódulo con características sospechosas (TIRADS 5) en lóbulo derecho de tiroides e istmo; se realiza PAAF y biopsia de adenopatía, reportando probable malignidad y metástasis ganglionar por CPT, respectivamente. Se realiza tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar, y en el postoperatorio presenta franco deterioro del patrón respiratorio con hipoxemia y parada cardiorrespiratoria, que ameritó ventilación mecánica. Por los hallazgos histopatológicos se clasifica en T3N1bM1 y alto riesgo de recidiva. Ante sus condiciones delicadas de salud y la dificultad para recibir a corto plazo la terapia ablativa de yodo radioactivo (RAI), se inicia Sorafenib 100 mg vía sonda nasogástrica cada 12 horas, lográndose a los pocos días una significativa mejoría clínica y radiológica con posterior extubación del paciente. Egresa con Levotiroxina y Sorafenib. A los 2 meses recibe RAI, 50 mCi. Actualmente en seguimiento por consulta, en espera de segunda dosis de RAI.

**Conclusión:** Las terapias dirigidas contra las alteraciones de la tirosina quinasa pueden ser una alternativa para aquellos pacientes pediátricos en los que la terapia con RAI no puede ser administrada de forma inmediata evidenciando buena respuesta clínica.

**Palabras clave:** Cáncer papilar de tiroides; pediátrico; sorafenib; inhibidores de tirosina quinasa.

# USE OF SORAFENIB IN PAPILLARY THYROID CANCER METASTATIC TO THE LUNG IN PEDIATRIC AGE. ABOUT A CASE.

## ABSTRACT

**Objective:** To present the case of a 9-year old boy with metastatic papillary thyroid cancer (PTC), treated with Sorafenib, with a good response.

**Clinical case:** School child who begins with fever, headache and right cervical lymphadenopathy, later dyspnea with minor exertion and desaturation. He was admitted to IAHULA and was treated for pneumonia, without improvement. In neck ultrasound due to palpable lymphadenopathy, a nodule with suspicious characteristics was evident in the right lobe of the thyroid and isthmus (TIRADS 5). FNAC and adenopathy biopsy were performed,

**Articulo recibido en:** abril 2024. **Aceptado para publicación en:** junio 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Ana Carolina Hidalgo Valera. **Email:** carohidalgo86@gmail.com

reporting probable malignancy and lymph node metastasis by CPT, respectively. A total thyroidectomy plus lymph node dissection was performed. In the postoperative period there was a marked deterioration in the respiratory pattern with hypoxemia and cardiorespiratory arrest, which required mechanical ventilation. Based on histopathological findings, it is classified as T3N1bM1 and high risk of recurrence. Given his delicate health conditions and the difficulty in receiving short-term ablative radioactive iodine (RAI) therapy, Sorafenib 100 mg was started via nasogastric tube every 12 hours, achieving significant clinical and radiological improvement with subsequent extubation within a few days. He was discharged with Levothyroxine and Sorafenib. After 2 months he received RAI, 50 mCi. Currently being followed up by consultation, waiting for the second dose of RAI.

**Conclusion:** Therapies directed against tyrosine kinase alterations can be an alternative for those pediatric patients in whom RAI therapy cannot be administered immediately, showing good clinical response.

**Key words:** Papillary thyroid cáncer; pediatric; sorafenib; tyrosine kinase inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) a nivel pediátrico es una neoplasia relativamente rara cuya incidencia está en aumento, y comprende varios subtipos histológicos de los cuales el cáncer papilar de tiroides (CPT) representa la mayoría de los casos. Es una entidad clínica que a diferencia de los adultos tiene un comportamiento más agresivo y al momento del diagnóstico tienen enfermedad avanzada, con metástasis a nivel de ganglios, a distancia y enfermedad multifocal. En un 25% de los casos la metástasis es pulmonar. A pesar de este comportamiento, tiene un pronóstico excelente con una tasa de supervivencia a los 10 años del 98%[1,2].

Los factores de riesgo del cáncer de tiroides infantil son la exposición a radiación, nódulos tiroideos, tiroiditis autoinmune, alteraciones genéticas (mutación del protooncogén RET relacionado al cáncer medular de tiroides), las neoplasias endocrinas, antecedentes familiares en el contexto de síndromes de cáncer bien definidos, como poliposis adenomatosa asociada a Coli, Complejo de Carney, Síndrome de tumores hamartomatosos relacionados con *PTEN*, Síndrome de Werner y Síndrome de *DICER1*[3].

Los nódulos tiroideos son menos frecuentes en edades pediátricas, representan del 1 al 3%, pero su malignidad es mayor, llegando a ser más del 20%. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda que la evaluación y tratamiento de un nódulo tiroideo en niños siga los mismos parámetros que en adultos[2].

El tratamiento del cáncer papilar de tiroides se basa en cirugía de la tiroides con o sin vaciamiento ganglionar, más terapia ablativa con iodo 131 (131-I). Actualmente, la llegada de terapias dirigidas a la sobreexpresión de las quinasas intracelulares y de la superficie celular, ha cambiado el tratamiento del cáncer de tiroides, y múltiples agentes diferentes se muestran prometedores en el tratamiento de esta enfermedad[2,3].

La mayor parte del conocimiento sobre el uso de los inhibidores selectivos contra las tirosinas quinasas (TRK) y su eficacia proviene de pequeños ensayos clínicos y casos reportados en la literatura de población adulta que se extrapolan a la población pediátrica. Han sido aprobados varios inhibidores de la tirosina quinasa, algunos de los cuales no son específicos para el tratamiento del CDT, como Lenvatinib y Sorafenib, independientemente del estado mutacional. Además, se propone el uso de la combinación de Dabrafenib/Trametinib para el carcinoma anaplásico de tiroides y para las mutaciones del codón 600 del gen BRAF (BRAFV600E), Larotrectinib para las fusiones del gen NTRK en cualquier tipo de tumor, incluida la tiroides. En la actualidad, se están realizando estudios que evalúan la eficacia de opciones de tratamiento adicionales, incluidos inhibidores de las alteraciones de RET y fusiones de ALK, tanto en pacientes adultos como pediátricos con cáncer de tiroides[4].

En la población pediátrica, se ha observado una respuesta al Sorafenib tanto en CPT refractario a RAI, como en aquellos con CPT con enfermedad metastásica difusa no susceptible de RAI inicial, y como terapia de intervalo en un paciente que no puede recibir RAI de manera oportuna. Inhibidores de la tirosina quinasa se han usado en este grupo etario, evidenciándose enfermedad estable en tres pacientes pediátricos con enfermedad pulmonar metastásica bilateral extensa, tratados con Lenvatinib y Sorafenib[4].

A continuación, se presenta el caso clínico de un niño de 9 años con cáncer papilar de tiroides metastásico, tratado con un inhibidor de la tirosina quinasa previo a la administración de RAI, presentando buena evolución clínica.

## CASO CLÍNICO

Escolar masculino de 9 años procedente de la localidad con dificultad para la ganancia de peso desde los 6 años. Inicia enfermedad actual en el mes de abril del 2022 con cefalea intensa, y vómitos; consulta al Instituto Venezolano de Seguro Social donde fue tratado con hidratación, analgésicos y antieméticos. De manera esporádica presentaba ganchos febriles asilados, sudoraciones nocturnas y en mayo aparece una adenopatía cervical derecha dolorosa, tratada con Amoxicilina/Ácido Clavulánico por 8 días, sin remisión. Posteriormente continúa con cuadros de cefalea tipo migraña y vómitos, que ameritó en algunos momentos hospitalización. En el mes de octubre 2022 la madre nota disnea a pequeños esfuerzos, y para el mes de diciembre fue referido al IAHULA por síntomas respiratorios y bajas saturaciones de oxígeno, ingresando con el diagnóstico de neumonía. Realizan Rx de tórax, la cual muestra patrón radiológico tipo moteado (Figura 1). Indican tratamiento por más de 30 días con antibióticos y antifúngicos, sin mejoría clínica y en vista de la persistencia de adenopatías realizan ultrasonido de cuello, que reporta nódulo sospechoso en tiroides, motivo por el cual solicitan evaluación por el Servicio de Endocrinología.

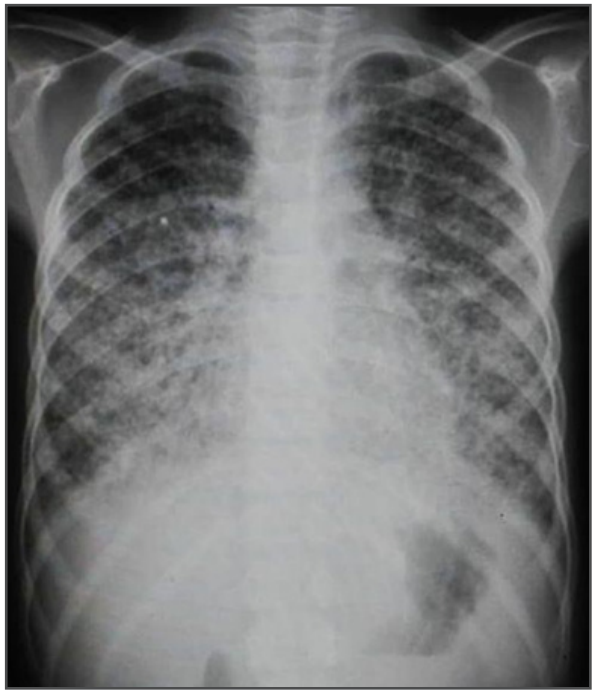

**Fig. 1.** Radiografía de tórax con patrón radiológico tipo moteado.

Al momento de la evaluación se obtuvo que el escolar fue producto de madre de 17 años, primera gesta, embarazo controlado, obtenido por cesárea segmentaria por doble circular de cordón a las 40 semanas, sin complicaciones. Niega morbilidad previa a pesar de déficit pondoestatural mostrado desde los 6 años.

Madre niega patologías tiroideas o neoplasias en familiares de primer grado. Solo refiere abuelo materno con diabetes.

Al examen físico PA: 101/65 mmHg, Fc: 121 latidos por minuto. FR: 21 respiraciones por minuto, temperatura corporal 37 °C, saturación 89%. Peso: 20 kg, talla: 117 cm, peso/talla: pc10, talla/edad: pc3, peso/edad: -3DE. Malas condiciones clínicas, hospitalizado en área de UCI; disneico, recibiendo oxigenoterapia por máscara de reservorio a 6 litros por minuto, afebril, mucosa oral húmeda, acentuada palidez cutáneo-mucosa, ojos simétricos y pupilas nor-

moreactivas. Cuello: múltiples adenopatías de consistencia dura en región anterior derecha e izquierda del cuello de diferentes tamaños (0,5 a 1cm). Evaluación de tiroides diferida por condición clínica. Tórax: uso de músculos accesorios, tiraje subcostal, murmullo vesicular audible en ambos hemitórax con crepitantes bilaterales. Presencia de ganglios axilares. Ruidos cardiacos rítmicos sin soplo. Abdomen plano, blando, no doloroso, sin visceromegalias. Genitourinario: genitales masculinos normoconfigurados, Tanner 1, testículos en bolsas escrotales. Neurológico: orientado en tiempo, espacio y persona, funciones cerebrales superiores conservadas, sin focalidad neurológica.

El perfil tiroideo reportó TSH: 1,4 uUI/ml (VR: 0,5-4,5), T4L: 1,6 ng/dl (0,8-2), T3L: 3,5 pg/ml (1,4- 4,4), Calcitonina: 2,17 pg/ml (4,49-41,83), valores dentro de los límites normales. Estudio ecográfico del cuello: GLÁNDULA TIROIDES: aumentada de tamaño, ambos lóbulos con parénquima heterogéneo, se evidencian microcalcificaciones distribuidas de forma difusa, visualizándose dos imágenes nodulares de aspecto sólido ubicadas en el lóbulo derecho a la altura de la unión con el ismo, dichos nódulos miden 0,5x0,5 cm y 1,6x2,0 cm, respectivamente. GANGLIOS LINFÁTICOS: se evidencian linfonodos cervicales de características atípicas, con presencia de microcalcificaciones en su interior y de diferentes tamaños que miden aproximadamente 0,8x0,5 cm en el lado derecho y en el lado izquierdo 0,9x0,6 cm; concomitantemente ganglio en región supraclavicular mide 0,9x1,2 cm aproximadamente. Nódulos tiroideos de características sospechosas TIRADS 5 (Figura 2).

Ante hallazgos mencionados y por perfil tiroideo normal se realizó PAAF de nódulo tiroideo derecho e istmo, procedimiento en conjunto con el servicio de imágenes y cirugía pediátrica. El resultado de la citología reportó sospechosa para malignidad, y la biopsia de ganglio laterocervical derecho con hallazgo de Mt de Ca papilar de tiroides (Ver Figura 3). Es programado para tiroidectomía total, más vaciamiento ganglionar.

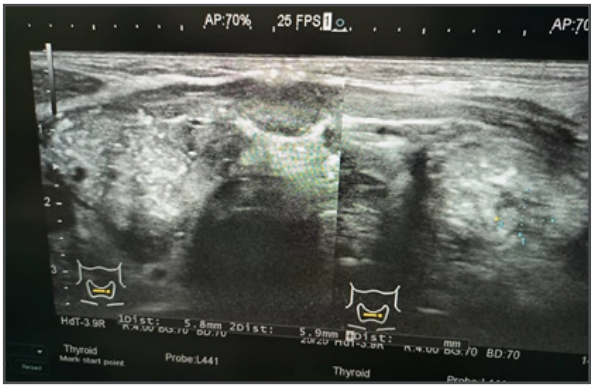


**Fig. 2.** Ecograma de cuello.

Fue intervenido el día 30/01/23 siendo trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), bajo ventilación, y en su evolución postoperatoria presentó insuficiencia respiratoria severa con desaturación y parada cardiorrespiratoria en 3 oportunidades, requiriendo maniobras de resucitación (Ver Figura 4, Rx de tórax en postoperatorio inmediato).

El estudio histopatológico reportó: carcinoma papilar, variante histológica papilar, focalidad tumoral unifocal, localizada en lóbulo derecho e istmo, con medidas de 2 x 1,5 cm, invasión tumoral vascular, invasión capsular y extensión extratiroidea presentes. Clasificación TNM: T3N1bM1, y con un ATA de alto riesgo de recidiva e indicación de terapia ablativa de RAI. Sin embargo, por la condición clínica del paciente en el área de UCI, los servicios de Endocrinología y Oncología Pediátrica deciden en conjunto iniciar tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa, Sorafenib 100 mg vía sonda nasogástrica c/12 h. Se observa buena respuesta, lográndose la mejoría del patrón respiratorio y su extubación con posterior egreso del área de UCI. A los 15 días egresa de nuestra institución manteniendo tratamiento con sorafenib 100 mg vo c/12h, levotiroxina sódica, y con notable mejoría de la enfermedad pulmonar (Ver Figura 5).

Es evaluado por el servicio de medicina nuclear en Caracas, en abril del 2023 y deciden administrar terapia con 131-I a una dosis de 50 mCi. Su

rastreo corporal posterapia muestra tejido iodo captante en región anterior del cuello, remanente postquirúrgico, compromiso ganglionar cervical bilateral de predominio izquierdo, enfermedad metastásica pulmonar, enfermedad metastásica ósea e hipercaptación en pared abdominal de difícil caracterización. Actualmente se mantiene recibiendo sorafenib 200 mg diario y dosis supresora de levotiroxina 62,5 mcg al día, con buena respuesta al tratamiento, en espera de segunda dosis de RAI.

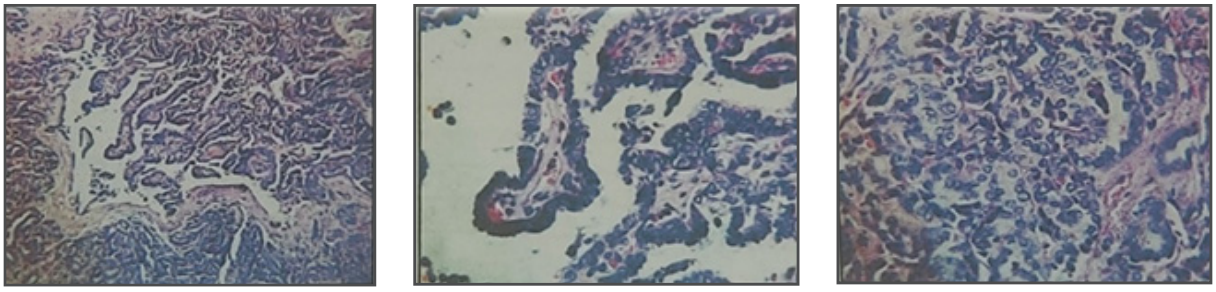

**Fig. 3.** Biopsia de ganglio linfático latero-cervical derecho: carcinoma papilar metastásico. Muestra ganglio linfático con sustitución de la arquitectura por neoplasia maligna de estirpe epitelial constituida por proliferación de estructuras papilares con ejes de tejido fibroconectivo.

**Fig. 4.** Radiografía de tórax realizada en UCI en el postoperatorio inmediato.

**Fig. 5.** Radiografía de tórax realizada al momento del egreso posterior a terapia con sorafenib.

## DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se basa en cirugía, terapia ablativa con 131-I y terapia dirigida o específica. La ATA recomienda en su último consenso del 2015 y la guía europea para el manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides en niños, realizar en la mayoría de los casos una tiroidectomía; recomendación basada en múltiples estudios que muestran una mayor incidencia de enfermedad bilateral, además, los análisis a largo plazo han demostrado que la resección total en comparación a la lobectomía disminuye el riesgo de enfermedad persistente o recurrente, y aumenta la especificidad de la medición de la tiroglobulina sérica en el seguimiento. La tiroidectomía total también facilita el uso del tratamiento adyuvante con RAI,

que tradicionalmente se ha utilizado para muchos CDT pediátricos debido a su alta prevalencia de metástasis en el momento del diagnóstico[1,2].

Una vez obtenido el resultado de la biopsia de tiroides se debe realizar la estadificación postoperatoria de acuerdo con el sistema de clasificación patológica del tumor, ganglios, metástasis TNM, recomendada por el Comité Americano del Cáncer (AJCC), para describir la extensión de la enfermedad. Se evalúa según las características tumorales, la invasión regional y las Mt. Luego, se determina el nivel de riesgo de recidiva de la ATA, bajo, moderado o alto riesgo, y de esta manera decidir que pacientes tienen indicación de terapia adicional. Esta última clasificación también ayuda a definir las metas de seguimiento de TSH y tiroglobulina[1-3,5]. En nuestro paciente el riesgo de enfermedad recurrente y persistente fue de alto riesgo.

Las pautas actuales no apoyan el uso rutinario de terapia con RAI en los pacientes de bajo riesgo, excepto en casos particulares. Esta recomendación se basa en observaciones realizadas en pacientes que fueron tratados, quienes muestran con frecuencia un mayor riesgo a desarrollar segundas neoplasias, principalmente ante el uso de dosis mayores a 100 mCi, y en aquellos que han sido expuestos a edades tempranas. En dos grandes estudios que incluyeron pacientes pediátricos y adultos con CDT de hasta 29 años, el tratamiento con RAI se asoció con un aumento de una neoplasia maligna secundaria entre un 50% y un 60%, más comúnmente leucemia o tumores sólidos de la glándula salival, mama, estómago y útero[6]. Además, los pacientes pediátricos son un grupo de población vulnerable a los efectos de la radiación, por encontrarse en periodo de crecimiento, con gónadas inmaduras y una mayor expectativa de vida[5].

Para los demás pacientes, con moderado y alto riesgo de recidiva, está indicado tratamiento con 131-I, y para su administración es necesario alcanzar una TSH elevada, en la mayoría de los artículos sugieren mayor a 30 mU/L para facilitar la captación del iodo. La respuesta al 131-I se puede observar hasta 15 a 18 meses después de la terapia, por lo tanto, se sugieren largos intervalos de al menos 12 meses antes del retratamiento[1].

La posibilidad de mayor diseminación estará determinada por una menor edad, sexo masculino, múltiples focos y tamaño del tumor mayor a 2 centímetros[1].

Es importante señalar que la mayoría de los CDT en la infancia, surgen esporádicamente debido a cambios genéticos somáticos que conducen a la oncogénesis, principalmente a través de alteraciones en las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos y de la fosfoinositol 3-quinasa. En más de la mitad de los casos, el factor principal es una fusión genética, que incluye más comúnmente la tirosina quinasa reordenada durante la transfección (RET), el receptor neurotrófico tirosina quinasa 1 (NTRK1) o NTRK3, o más raramente otras tirosinas quinasas asociadas, como la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) o protooncogén de transición epitelial mesenquimal (MET)[6].

Organizaciones como el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos indican que la terapia dirigida son alternativas en el caso de los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento con 131-I[3], mientras que el panel de expertos de la Asociación Europea de Tiroides menciona que el cáncer infantil tiene una alta prevalencia de reordenamiento del RET/PTC, así como fusiones de NTRK, información que es de relevancia ya que estos nuevos tratamientos están dirigidos contra las alteraciones del RET o TRK, por lo tanto, esta terapia puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad en casos especiales[1]. En este sentido, con la finalidad de realizar la caracterización molecular del CPT, se evaluaron 106 niños en edades comprendidas de 4,3 a 19,8 años que ingresaron a un centro de salud coreano, observaron que las fusiones oncogénicas NTRK1, RET, y ALK, predominaron en niños menores de 10 años, después de lo cual la frecuencia disminuyó a niveles similares a los observados en adultos. Además, la incidencia de mutaciones puntuales BRAF V600E y TERT

C228T aumentó con la edad y se volvió común en adolescentes de 15 a 19 años, al igual que en los adultos. Así mismo, los pacientes pediátricos con fusión oncogénica presentaron una enfermedad más avanzada y tuvieron peores resultados que los pacientes pediátricos con mutación del *BRAF* V600E[8].

Investigaciones demuestran que medicamentos como el Larotrectinib disminuyen el tamaño del tumor y restablecen la captación de yodo radioactivo en los CPT pediátricos con fusión positiva de TPR-NTRK1 metastásica progresiva y refractaria al 131-I, hecho observado al tratar una niña de 4,3 años con variante clásica de CPT y metástasis a ganglios linfáticos y pulmón, que posterior a tiroidectomía total y administración de 30 mCi de RAI, mostró en su estudio de rastreo postratamiento, que sus lesiones metastásicas no captaban iodo; el análisis molecular identificó reordenamiento del TPR-NTRK1 y se inició tratamiento con Larotrectinib a 100 mg por vía oral, dos veces al día. La tomografía computarizada 4 semanas después del tratamiento reveló una franca mejoría de las lesiones ganglionares y las metástasis pulmonares, con una respuesta completa a los 21 meses según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Después de 12 semanas de terapia, se demostró que la captación de yodo radiactivo se restableció en el cuello y los pulmones, por lo que se concluye, que estos inhibidores selectivos no solo anulan la proliferación celular, sino que también inducen la restauración de la captación y el procesamiento de yodo en estos cánceres, al igual que anteriormente informaron sobre los inhibidores de MAPK[3]. Resultados similares fueron obtenidos por otros investigadores con el uso de Selpercatinib, usado con éxito en edad pediátrica[7,8].

Con respecto al uso de Sorafenib, medicamento usado en nuestro paciente, la literatura describe el caso de un niño de 8 años sin patologías conocidas, quien ingresa por síntomas respiratorios, desaturación, fiebre y aumento de volumen en región anterior del cuello, que fue ingresado a UCI, en estudio posteriores diagnosticaron lesiones en tejido pulmonar y linfonodos cervicales y pulmonares, que fueron positivos para metástasis de cáncer papilar de tiroides. Realizaron tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar y en el postoperatorio requirió ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. El grupo de médicos tratantes decidió en vista del estado del paciente indicar la terapia de RAI e iniciar con Sorafenib 200 mg VO una vez al día (10 mg/kg/día, 250 mg/m$^2$), lográndose mejoría clínica y extubación a los 8 días del tratamiento. En la evolución incrementan la dosis de Sorafenib a 200 mg VO 2 veces al día y después de 52 días de tratamiento en control tomográfico se demostró mejoría de las lesiones pulmonares, siendo egresado y referido para recibir RAI[9]. La mayoría de los investigadores concluyen que la terapia dirigida con inhibidores multiquinasas puede tener un papel en el tratamiento del cáncer de tiroides en niños como terapia de brecha o como terapia adyuvante en casos seleccionados de enfermedad avanzada o complicada[9-12]. Este paciente guarda similitudes muy estrechas con nuestro caso en discusión, en quien el Sorafenib en poco tiempo y a dosis similares permitió una recuperación significativa de su función respiratoria con limitación del avance de la enfermedad.

Mas allá de los efectos benéficos del tratamiento, se debe tomar en cuenta el reporte de efectos adversos como neutropenia, erupciones cutáneas, elevación de lipasa y trombocitopenia cuando se utilizan dosis elevadas de estos fármacos, por lo que estos medicamentos son una alternativa a considerar en el caso de pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides progresivo refractario al tratamiento, pero se requieren más estudios en lo que respecta a la dosis adecuada y toxicidad[10]. En la actualidad existen pocos reportes de casos, con el uso de estos fármacos en edades pediátricas, por lo que su indicación debe realizarse en centros especializados, y se debe consultar con expertos en el área antes de iniciar la terapia[7].

En relación con el caso presentado por nuestra institución, se ha mantenido el uso de Sorafenib

por más de un año, con buena tolerancia al medicamento, sin reportar efectos adversos significantes que justifiquen la retirada del fármaco.

## CONCLUSIÓN

El cáncer de tiroides en edad pediátrica es la neoplasia endocrina más común, siendo el cáncer papilar de tiroides la variedad más frecuente. A pesar de que la ATA en su consenso del 2015, y otras organizaciones internacionales como la Guía Europea para el Manejo del Nódulo Tiroideo y Cáncer de Tiroides en Niños, no aprueban el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa de forma rutinaria, si recomiendan la indicación individualizada, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada, metástasis pulmonar y gran compromiso respiratorio, así como refractarios al tratamiento con RAI donde se evidencia mejora de las lesiones pulmonares y de la captación de iodo en aquellas lesiones previamente identificadas como hipocaptantes. En nuestro paciente, la terapia con Sorafenib ha sido exitosa y sin efectos colaterales hasta el momento. Es necesario que se realicen estudios amplios en este grupo etario, que permitan su aprobación, además de evaluar la dosis eficaz ideal con menor toxicidad.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, et al. European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. Eur Thyroid J 2022;11:e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146.
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, American Thyroid Association Guidelines Task Force, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Thyroid 2015;25:716–759. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
3. Instituto Nacional del Cáncer, USA. Tratamiento del cáncer de tiroides infantil (PDQ®). 2018. Consultado el 31 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-infantil-pdq.
4. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. Genes (Basel) 2019;10:723. doi:10.3390/genes10090723.
5. Prieto-Matos P, Martín-Hernández D, Martín-Alonso M, Bajo-Delgado AF, Riesco-Riesco S, Prieto-Matos C. Cáncer de tiroides en pediatría. Rev ORL 2021;12:303-312. doi:10.14201/orl.25061.
6. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2023;37:101715. doi: 10.1016/j.beem.2022.101715.
7. Mallick UK, Harmer C, editores. Practical management of thyroid cancer: a multidisciplinary approach. Cham: Springer International Publishing; 2023. Consultado en marzo 2024. Disponible en: https://catalog.libraries.psu.edu/catalog/43688642.
8. Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, Won JK, Jung KC, Kwon D, Chung EJ, et al. NTRK and RET fusion–directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. J Clin Invest 2021;131:e144847. doi: 10.1172/JCI144847.
9. Iyer P, Mayer JLR, Ewig JM. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. Thyroid. 2014;24:169-174. doi: 10.1089/thy.2012.0468.
10. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2009;19:407-412. doi: 10.1089/thy.2008.0429.
11. Higuchi Y, Motoki T, Ishida H, Kanamitsu K, Washio K, Oyama T, Noda T, Tsurumaru Y, Okada A, Tsukahara H, et al. Sorafenib treatment for papillary thyroid carcinoma with diffuse lung metastases in a child with autism spectrum disorder: a case report. BMC Cancer 2017;17:775. doi: 10.1186/s12885-017-3782-7.
12. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, Athanassaki I, Venkatramani R. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2018;28:1450-1454. doi: 10.1089/thy.2018.0064.

# SÍNDROME DE VAN WYK GRUMBACH. REPORTE DE CASO.

*María Pérez-Finol[1], Eduardo Reyna-Villasmil[2].*

[1]Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. [2]Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 106-111**

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de síndrome de Van Wyk Grumbach.

**Caso clínico:** Paciente femenina de 9 años quien consultó por presentar sangrado genital acompañado de signos de pubertad precoz. Al examen físico estaba letárgica con moderada palidez cutáneo-mucosa. La estatura y peso estaban por debajo del percentil 3 para su edad. Los genitales externos presentaban signos de estrogenización y hemorragia genital evidente. No había vello axilar ni púbico (Tanner 1), pero si desarrollo mamario (Tanner 3). Las pruebas de laboratorio mostraron elevación de los valores de hormona estimulante del tiroides, prolactina, estradiol y anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina con valores bajos de hemoglobina, T3 y T4 libres y hormona luteinizante. La ecografía pélvica reveló útero aumentado de tamaño con ambos ovarios con múltiples quistes multiloculados. La resonancia magnética cerebral mostró hiperplasia hipofisaria. La paciente fue tratada con levotiroxina, observándose normalización de la función tiroidea, de la hiperprolactinemia y mejoría de las manifestaciones clínicas. La hiperplasia hipofisaria desapareció después de 3 meses y reversión completa de los quistes ováricos luego de 6 meses de tratamiento.

**Conclusión:** El síndrome de Van Wyk Grumbach es un trastorno endocrino relativamente infrecuente y su reconocimiento precoz es importante para prevenir complicaciones graves. La precocidad sexual con hipotiroidismo, aumento de volumen de los ovarios, desarrollo mamario aislado, acompañado de baja estatura y retraso de la edad ósea son las características diagnósticas. Dado que los hallazgos remiten con la sustitución de hormona tiroidea, el tratamiento oportuno es fundamental.

**Palabras clave:** Síndrome de Van Wyk Grumbach; hipotiroidismo; pubertad precoz.

# VAN WYK GRUMBACH SYNDROME. CASE REPORT.

## ABSTRACT

**Objective:** Present a case of Van Wyk Grumbach syndrome is presented.

**Clinical case:** A 9-year-old female patient presented with genital bleeding accompanied by signs of precocious puberty. On physical examination, she was lethargic with moderate cutaneous-mucosal pallor. Her height and weight were below the 3rd percentile for her age. The external genitalia showed signs of estrogenization and obvious genital hemorrhage. There was no axillary or pubic hair (Tanner 1), but there was breast development (Tanner 3). Laboratory tests showed elevated thyroid stimulating hormone, prolactin, estradiol, and anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies with low hemoglobin, free T3 and T4, and luteinizing hormone. Pelvic ultrasound revealed an enlarged uterus with both ovaries with multiple multiloculated cysts. A brain MRI showed pituitary hyperplasia. The patient was treated with levothyroxine, observing normalization of thyroid

**Articulo recibido en:** diciembre 2023. **Aceptado para publicación en:** junio 2024.
**Dirigir correspondencia a:** Eduardo Reyna-Villasmil. **Email:** sippenbauch@gmail.com

function, hyperprolactinemia and improvement of clinical manifestations. The pituitary hyperplasia disappeared after 3 months, and there was a complete reversal of ovarian cysts after 6 months of treatment.

**Conclusion:** Van Wyk Grumbach syndrome is a relatively rare endocrine disorder, and its early recognition is important to prevent serious complications. Sexual precocity with hypothyroidism, ovarian enlargement, isolated breast development, accompanied by short stature, and delayed bone age are diagnostic features. Since the findings remit with thyroid hormone replacement, timely treatment is essential.

**Key words:** Van Wyk Grumbach syndrome; hypothyroidism; precocious puberty.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo está generalmente asociado a retraso de la pubertad, pero en raros casos ocurre retraso del crecimiento con pubertad precoz[1]. El síndrome de Van Wyk Grumbach (SVWG) es una complicación poco frecuente del hipotiroidismo prolongado no tratado, caracterizado en las niñas por pubertad precoz isosexual con hemorragia genital, telarquia, aumento de volumen mamario, galactorrea, tumor o quistes ováricos y ausencia de vello púbico / axilar (adrenarquia incompleta), mientras que los niños presentan únicamente agrandamiento testicular. Otros rasgos característicos son retraso de la edad ósea y estatura baja[1,2].

El espectro hormonal está caracterizado por elevación de las concentraciones de prolactina, estradiol y hormona estimulante del tiroides (TSH), junto con disminución de las concentraciones de tiroxina libre[3]. Este síndrome debe considerarse en los diagnósticos diferenciales de la pubertad precoz con ovarios aumentados de tamaño para evitar procedimientos innecesarios[3,4]. Se presenta un caso de síndrome de Van Wyk Grumbach.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 9 años quien es llevada a consulta por presentar sangrado genital en moderada cantidad de 4 días de evolución acompañado de signos de pubertad precoz. Los padres referían antecedente de 2 episodios adicionales de sangrado genital en los últimos 10 meses, acompañados de pérdida del apetito y aumento de peso. Negaba consumo de algún tipo de medicación, galactorrea, cefalea, dolor abdominal, vómitos, hematuria, rectorragia, alteraciones visuales, traumatismos locales y manifestaciones hemorrágicas. El nacimiento y los antecedentes perinatales no mostraban complicaciones y tenía antecedentes de desarrollo normal hasta los 7 años, momento en el que mostró hipoactividad, disminución del rendimiento académico e interacción con sus compañeros de clase. No había antecedentes familiares de precocidad puberal ni enfermedad tiroidea.

Al examen físico la paciente estaba letárgica con moderada palidez cutáneo-mucosa y piel seca. La estatura y peso estaban por debajo del percentil 3 para la edad cronológica y la relación del segmento superior / inferior era de 1,38 (valor normal 1,1). La frecuencia cardiaca era de 70 latidos por minuto con presión arterial y frecuencia respiratoria normales. Los genitales externos eran normales, con signos de estrogenización, hemorragia genital evidente, himen intacto y sin lesiones traumáticas observables. Su desarrollo sexual según la escala de Tanner era estadio I (sin vello axilar ni púbico) excepto por la telarquia en estadio 3. La agudeza y campos visuales estaban conservados. Las exploraciones respiratorias y neurológicas eran normales, excepto por los reflejos osteotendinosos de relajación lenta.

Los resultados de las pruebas de hemoglobina y perfil tiroideo se muestran en la tabla I. Los valores de cortisol y prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica estaban dentro de límites normales. Los marcadores tumorales (CA-125, lactato deshidrogenasa, inhibina-A, alfafetoproteína y β gonadotropina coriónica humana) estaban dentro del rango de referencia normal.

**Tabla I.** Valores de laboratorio antes y después del tratamiento.

| Parámetro | Antes del tratamiento | Después del tratamiento | Valor normal |
|---|---|---|---|
| Hemoglobina, g/dL | 8,6 | 11,1 | 11 - 13 |
| Hormona estimulante del tiroides, mUI/mL | 553 | 6,0 | 0,3 - 6,5 |
| T4 libre, ng/dL | 0,45 | 1,91 | 0,75 - 2,00 |
| T3 libre, pg/mL | 1,0 | 4,0 | 1,8 - 4,2 |
| Hormona foliculoestimulante, UI/L | 10,2 | 13,1 | 3 - 14 |
| Hormona luteinizante, UI/L | 0,6 | 11,0 | 1,5 - 12,0 |
| Estradiol, pg/mL | 256 | 8,4 | Menor de 10 |
| Prolactina, ng/mL | 243 | 27 | Menor de 35 |
| Anticuerpos anti-tiroperoxidasa, UI/L | 1367 | 33 | Menor de 35 |
| Anticuerpo anti-tiroglobulina, UI/L | 221,1 | 4,8 | Menor de 5 |

La ecografía de la glándula tiroides mostró glándula tiroidea pequeña y ligeramente heterogénea. Las imágenes de la ecografía pélvica revelaron útero de 9 x 5 centímetros con grosor del endometrio de 12 milímetros. Ambos ovarios eran voluminosos (derecho de 8 x 7 centímetros e izquierdo 8 x 6 centímetros) con múltiples quistes multiloculados (figura 1). Estos hallazgos fueron confirmados por la tomografía computada de la pelvis (figura 2). La resonancia magnética cerebral mostró hipófisis anterior aumentada de tamaño (17 × 16 × 15 milímetros) con tallo hipofisario y quiasma óptico normal (figura 3). No había signos de erosión ósea ni de invasión del seno cavernoso. La radiografía de la mano izquierda mostró edad ósea de 5 años, según el método de Greulich y Pyle. En vista de esos hallazgos, la paciente fue diagnosticada con pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo autoinmune primario o SVWG.

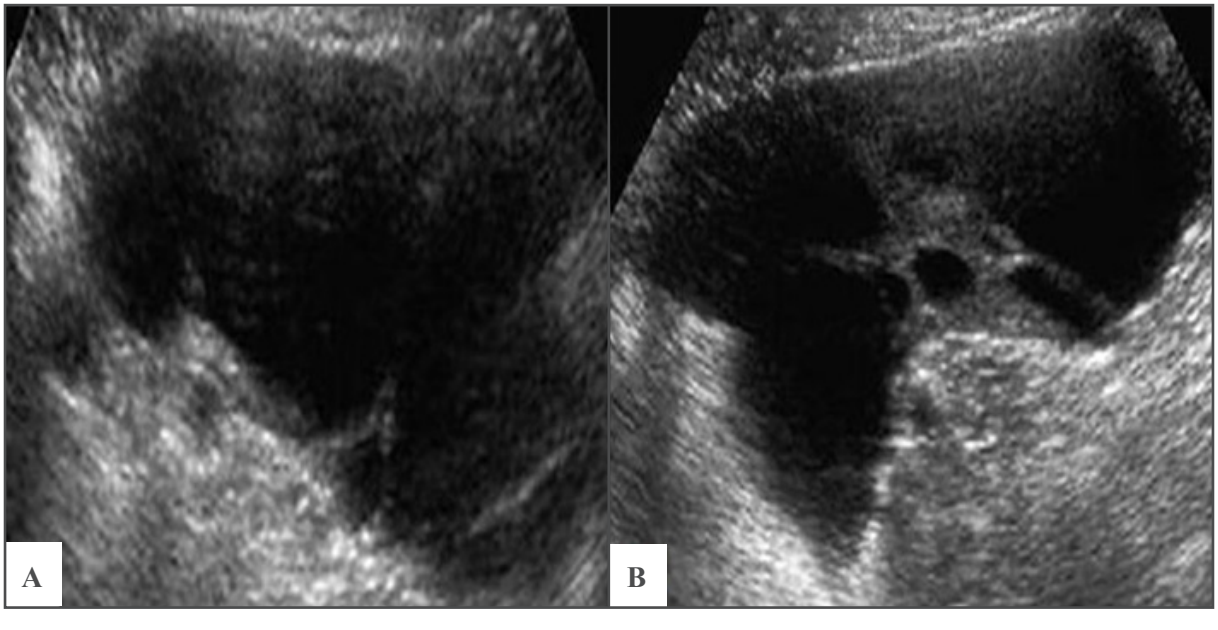


**Fig. 1.** Imágenes ecográficas de A) ovario derecho y B) ovario izquierdo que muestran lesiones quísticas de gran tamaño con paredes finas.

**Fig. 2.** Imagen de tomografía axial computada que muestra tumores quísticos bilaterales de ovario.

**Fig. 3.** Imagen de resonancia magnética que muestran aumento de tamaño de la hipófisis sugestivo de hiperplasia hipofisaria.

La paciente fue tratada con 75 mcg/día de levotiroxina, que posteriormente fue ajustada de acuerdo a los parámetros clínicos y resultados de laboratorio a 100 mcg/día. Tanto la función tiroidea como las concentraciones de prolactina se normalizaron luego de 5 meses de tratamiento (tabla I), sin más episodios de sangrado genital y con mejora de la velocidad de crecimiento. La hiperplasia hipofisaria desapareció después de 3 meses. Las imágenes ecográficas demostraron reversión completa de los quistes ováricos luego de 6 meses de tratamiento. La paciente presentó cambios en la actividad social y mejoría de la resequedad cutánea. Actualmente, la dosis de levotiroxina es de 50 mcg/día.

## DISCUSIÓN

El hipotiroidismo primario está asociado en forma clásica al retraso del crecimiento y la pubertad en niños. Sin embargo, en raras ocasiones, puede asociarse a pubertad precoz. El SVWG tiene características clínicas y bioquímicas secundarias a hipotiroidismo grave no tratado de larga duración que puede presentarse con precocidad sexual y retraso del crecimiento. Es la única forma de pubertad precoz en la que se retrasa la edad ósea[5].

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el SVWG desarrolla la pubertad precoz siguen siendo desconocidos. Inicialmente fue propuesto el déficit de especificidad del mecanismo de retroalimentación hormonal en la hipófisis, lo cual conduce a sobreproducción de TSH, prolactina, gonadotropinas y estradiol[6,7]. No obstante, las concentraciones séricas de gonadotropinas son demasiado bajas para explicar el nivel de estimulación gonadal. Por lo tanto, las concentraciones elevadas no pueden explicar por sí solas la estimulación gonadal descrita[7].

Otra posible causa es que tanto las gonadotropinas como la TSH son glicoproteínas y todas comparten la misma subunidad α, aunque la subunidad β es específica para cada hormona[8]. Así, en los casos de SVWG, las concentraciones de TSH están elevadas en forma constante y pueden ser la conexión directa con las manifestaciones de precocidad sexual. La TSH puede interactuar con el receptor de FSH (desbordamiento de especificidad) para estimular la actividad de

la adenilciclasa ovárica[9-11]. Esto indicaría una actividad similar a la FSH con concentraciones relativamente altas de TSH, lo cual puede ser clínicamente significativo en el hipotiroidismo primario severo. En mujeres, el hipotiroidismo severo puede causar ovarios multiquísticos, aumento del tamaño uterino, hemorragia genital y aumento de las mamas[7-9]. Este efecto es similar al producido por las concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas.

También ha sido descrito un aumento de la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas como consecuencia directa del hipotiroidismo o del aumento de las concentraciones séricas de prolactina. Esta puede deberse a la elevación de la hormona liberadora de tirotropina secundaria a la alteración del control tónico inhibitorio por la dopamina[12,13]. La hiperplasia hipofisaria es secundaria a la hiperplasia de los tirotrofos, inducida por la alteración de la retroalimentación[2]. Este caso presentó aumento de volumen, con hiperplasia hipofisaria, sin evidencia de invasión a tejidos vecinos.

El hipotiroidismo grave en niños está caracterizado por disminución de la velocidad de crecimiento, aumento de peso, agrandamiento hipofisario (hiperplasia hipofisaria), alteración de la eritropoyesis y disfunción gastrointestinal, hepática y renal. Sin embargo, la pubertad precoz es rara[1]. Los pacientes con SVWG presentan crecimiento lento y aumento de peso. La obesidad no es típica, pero es frecuente. Sin embargo, la disminución de la velocidad de crecimiento es un hallazgo constante. Los niños con pubertad precoz por otras causas son altos, con crecimiento puberal acelerado y edad ósea avanzada. Las tumoraciones ováricas bilaterales son el hallazgo distintivo del síndrome, aunque existen informes de quistes multiloculares y simples unilaterales[5]. La paciente de este caso presentó retraso del crecimiento y de la edad ósea, acompañado de grandes quistes ováricos bilaterales.

La anemia macrocítica es secundaria a supresión de la actividad de la médula ósea y de la secreción de eritropoyetina, en respuesta a disminución de la demanda metabólica, deficiencias dietéticas y menorragia[14]. Por otra parte, la presencia de estatura baja y retraso de la edad ósea, así como la falta de desarrollo del vello axilar y púbico, diferencian esta afección de otras causas de precocidad puberal[4].

Los hallazgos ecográficos de masas ováricas multiquísticas bilaterales o unilaterales son comunes en pacientes con hipotiroidismo no controlado, por lo que es importante evaluar la función tiroidea en la evaluación de quistes ováricos, especialmente cuando son bilaterales[15]. Por otra parte, los valores elevados de autoanticuerpos tiroideos pueden indicar la posibilidad de hipotiroidismo autoinmune adquirido[14]. La paciente de este caso presentó quistes ováricos bilaterales asociados a hipotiroidismo, que desaparecieron con el tratamiento, y anticuerpos antitiroideos muy elevados, lo que indica enfermedad autoinmune de la glándula tiroidea.

El reconocimiento precoz del SVWG y el tratamiento oportuno con levotiroxina sódica pueden hacer desaparecer la sintomatología y normalizar el tamaño de los ovarios, así como aumentar la tasa de crecimiento[5]. También se revierte la hiperplasia hipofisaria, aunque el tiempo de reversión es variable[1]. El tratamiento conservador es la conducta indicada en pacientes con quistes ováricos de gran tamaño secundarios a hipotiroidismo[3]. En el presente caso, el tratamiento de sustitución de hormonas tiroideas llevo a la reversión de los quistes ováricos e hiperplasia hipofisaria luego de 6 meses de tratamiento, con desaparición de las manifestaciones conductuales-sociales a corto plazo.

## CONCLUSIÓN

El SVWG es un trastorno endocrino relativamente infrecuente y su reconocimiento precoz es importante para prevenir complicaciones graves. La precocidad sexual con hipotiroidismo, aumento de volumen de los ovarios, telarquia

aislada, acompañado de baja estatura y retraso de la edad ósea son las características diagnósticas. Dado que los hallazgos remiten con la sustitución de hormona tiroidea, el tratamiento oportuno es fundamental.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Singhania P, Bhattarcharjee R, Chowdhury S. Van Wyk-Grumbach syndrome: a rare presentation of a common endocrine disorder. Endokrynol Pol 2022;73:784-785. doi: 10.5603/EP.a2022.0044.
2. Kucharska AM, Witkowska-Sędek E, Labochka D, Rumińska M. Clinical and biochemical characteristics of severe hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis in children. Front Endocrinol (Lausanne) 2020;11:364. doi: 10.3389/fendo.2020.00364.
3. Riaz M, Ibrahim MN, Laghari TM, Hanif MI, Raza J. Van Wyk Grumbach Syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 2020;30:1332-1334. doi: 10.29271/jcpsp.2020.12.1332.
4. Leonardi A, Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Principi N, Esposito S. Rhabdomyolysis in a young girl with Van Wyk-Grumbach syndrome due to severe hashimoto thyroiditis. Int J Environ Res Public Health 2018;15:704. doi: 10.3390/ijerph15040704.
5. Egodawaththe NS, Seneviratne SN, Gunasekara S, Amarasekara SM, Weerasekara K. Van Wyk-Grumbach syndrome and oligosyndactyly in a 6-year-old girl: a case report. J Med Case Rep 2020;14:166. doi: 10.1186/s13256-020-02472-z.
6. Gupta J, Lin-Su K. Van Wyk-Grumbach syndrome in a female pediatric patient with trisomy 21: a case report. Int J Pediatr Endocrinol 2020;2020:2. doi: 10.1186/s13633-020-0072-y.
7. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. J Pediatr 2013;162:637-639. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.043.
8. Zhang H, Geng N, Wang Y, Tian W, Xue F. Van Wyk and Grumbach syndrome: two case reports and review of the published work. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:607-610. doi: 10.1111/jog.12181.
9. Banu J, Sultana P, Chowdhury MA. Precocious puberty presenting with menarche at the age of 6 years - a case report. Mymensingh Med J 2014;23:578-580.
10. Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M. Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: The Van Wyk and Grumbach syndrome. J Pediatr Surg 2003;38:1390-1392. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00403-2.
11. Zhang S, Yang J, Zheng R, Jiang L, Wei Y, Liu G. VanWyk-Grumbach syndrome in a male pediatric patient: A rare case report and literature review. Exp Ther Med 2017;13:1151-1154. doi: 10.3892/etm.2017.4086.
12. Razi SM, Gupta AK, Gupta DC, Gutch M, Gupta KK, Usman SI. Van Wyk-Grumbach syndrome with Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome: Case report of a rare association. Eur Thyroid J 2017;6:47-51. doi: 10.1159/000448993.
13. Constantin S, Bjelobaba I, Stojilkovic SS. Pituitary gonadotroph-specific patterns of gene expression and hormone secretion. Curr Opin Pharmacol 2022;66:102274. doi: 10.1016/j.coph.2022.102274.
14. Marzuillo P, Grandone A, Perrotta S, Ruggiero L, Capristo C, Luongo C, Miraglia Del Giudice E, Perrone L. Very early onset of autoimmune thyroiditis in a toddler with severe hypothyroidism presentation: a case report. Ital J Pediatr 2016;42:61. doi: 10.1186/s13052-016-0270-7.
15. Narigapalli BP, Nalla S. Van Wyk Grumbach syndrome: A case report and review of literature. J Obstet Gynaecol India 2022;72:461-462. doi: 10.1007/s13224-022-01685-0.

# RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XXV CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO "DRA. NANCY SALAVERRÍA DE SANZ". CARACAS, ABRIL 2024

**Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 112-128**

## DIABETES MELLITUS (DM)

### DM01.-DIABETES INDUCIDA POR MEDICAMENTOS: TOXICIDAD POR USO DE INHIBIDOR DE PI3K α (ALPELISIB).

***Andreyna Ramirez, Blanca Infante, Natacha Vilera, Gestne Aure.***

Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Blanca Infante. **Email:** bainf89@gmail.com.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Resaltar la importancia del diagnóstico temprano de complicaciones metabólicas con el uso del inhibidor oral de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), como el estado hiperosmolar que se presenta <5%.

**Caso clínico:** Paciente femenina de 69 años, con antecedentes de carcinoma lobulillar infiltrante de mama izquierda ST ycp T2N3aM0 en progresión: ósea, pulmonar, ganglionar, bioquímica con variante patogénica en gen PIK3CA, en terapia con Alpelisib 300 mg y Faslodex 500 mg que cumple durante 15 días, presentando lesiones en mucosa oral, disfagia, erupción urticariforme en tronco y cuello, náuseas, vómitos, pérdida de peso, astenia, somnolencia. Examen físico: lesiones urticariformes en tórax y cuello, lesiones tipo placas blanquecinas en cavidad oral, taquipnea, respiración de Kussmaul, somnolencia. Laboratorio: Glicemia basal: 536 mg/dl, pH: 7.17, HCO3: 9.1, Osmolaridad: 343, anión GAP: 33. Siendo compatible con: Estado hiperosmolar hiperglucémico cetósico asociado a diabetes inducida por medicamentos. Una vez ingresada inicia infusión continua de insulina aspart a 0.1 Ud/Kg/h, fluidoterapia, se traslada a UCI donde permanece 72 horas con resolución metabólica. Por mejoría clínica inicia esquema de insulina aspart para correcciones de glicemia pre-comida e insulina basal con glargina 6 Ud.

**Conclusión:** Un control a tiempo de la glucemia en pacientes que reciben inhibidor oral de PI3K puede evitar complicaciones metabólicas, ya que son medicamentos que producen resistencia a la Insulina e Hiperglucemia.

**Palabras clave:** Estado hiperosmolar; diabetes inducida por medicamentos; alpelisib.

---

### DM02.- EFECTOS DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA TIPO 2 EN LA PREDISPOSICIÓN DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA SEVERA EN DIABETES TIPO 2.

***Jennifer Manrique[1], Iriana Calderas[1], Evelyn Velásquez[2], Alba Salas[1,2,3].***

[1]Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida,

Venezuela. [2]Centro Clínico ¨Dr. Marcial Ríos Morillo¨ C.A., Mérida, Venezuela. [3]Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Jennifer Manrique. **Email:** manriquedavilajk@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir los efectos de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), en la predisposición de cetoacidosis diabética euglucémica (EuCAD) severa con niveles de bicarbonato indetectables en un paciente diabético tipo 2.

**Caso clínico:** Masculino de 67 años, que acude a la emergencia por presentar desde hace 15 días malestar general, decaimiento, disuria, y escalofríos; al ingreso presenta vómito, dificultad para respirar y somnolencia. Antecedentes personales: hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna grado IV, infección urinaria recurrente y diabetes mellitus tipo 2; recibe: amlodipina, tamsulosina, ciprofloxacina, metformina/sitagliptina 50/500 mg BID, empagliflozina 25 mg am y 12,5 mg pm. Al examen físico: TA: 150/90 mmHg; FC: 93 lpm; FR: 32 rpm. Luce deshidratado, mucosa oral seca, tórax hipoexpansible, respiración de Kussmaul. Testículo izquierdo aumentado de tamaño, indurado, doloroso a la palpación. Alrededor de la sonda vesical salida de secreción purulenta, orina de aspecto turbio. Somnoliento. Laboratorios: glucemia: 221 mg/dl, creatinina: 1,3 mg/dL, uroanálisis: glucosa ++, cuerpos cetónicos +++. Gases arteriales: pH: 7,07, HCO3-: no arroja lectura, exceso de base no arroja lectura. Na+: 131,7 mEq/L, K+: 4,61 mEq/L. Ingresado a unidad de cuidados intensivos. Se inicia manejo de EuCAD, ameritando bicarbonato. Evolución satisfactoria. Actualmente el paciente presenta buen control metabólico.

**Conclusión:** La EuCAD es una emergencia rara en DM2, que se puede presentar de manera severa e insidiosa, ante factores precipitantes como la infección y la sobredosificación de los iSGLT2. Se debe mantener la dosis establecida para control metabólico vigilando los factores precipitantes que colocan en riesgo la seguridad del fármaco, ya que los mismos ofrecen beneficios a largo plazo que superan los riesgos a corto plazo.

**Palabras clave:** iSGLT2; cetoacidosis euglucémica; diabetes mellitus 2.

---

# DM03.- ESTADO NUTRICIONAL EN EL ADULTO MAYOR CON DIABETES TIPO 2. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA" ENERO – MARZO 2024.

***Valentina A. Salas A., Gabriela García.***

Servicio de Endocrinología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Venezuela..

**Autor de correspondencia:** Valentina Salas. **Email:** 170195vasa@gmail.com

## RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que genera complicaciones sistémicas, y las personas de la tercera edad requieren mayor atención médica y control metabólico, así como un adecuado balance nutricional.

**Objetivo:** Determinar el estado nutricional del adulto mayor con diabetes tipo 2 que acude a consulta en el servicio de endocrinología y metabolismo de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" enero – marzo de 2024.

**Métodos:** Fue un estudio descriptivo, de campo, transversal, cuya muestra fueron 60 pacientes que cumplieron como criterio de inclusión tener edades entre 60 y 75 años y diabetes tipo 2. Como criterio de exclusión presentar alguna patología tiroidea. Se aplicó el Mini Nutritional Assessment, y se utilizó el test exacto de Fisher para asociar las variables cualitativas.

**Resultados:** El 60% de los pacientes tuvieron un estado nutricional normal según el MNA, y el 40% riesgo de malnutrición; no se hallaron pacientes en malnutrición. El sexo femenino contabilizó un 58,33% y se obtuvo que el 30% de los pacientes estaba en normopeso y el 70% en sobrepeso y obesidad.

**Conclusión:** Más de la mitad de los adultos mayores con diabetes tipo 2 estudiados tienen un estado nutricional normal, predominó el sexo femenino y en las edades entre 65 a 69 años. Según el IMC el 70% se encontraron en sobrepeso y obesidad, de los cuales 21,65% estuvieron en riesgo de malnutrición. Se concluye que la alimentación no es la ideal, no solo para tener un control glucémico óptimo, sino un manejo cardiometabólico adecuado.

**Palabras clave:** Diabetes; adulto mayor; estado nutricional.

---

## DM04.-BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

***María V. Leal, Nidia M. Gonzalez, Eucarys A. Polanco, Kerayelis Perez.***

Servicio de Endocrinología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** María Verónica Leal. **Email:** mariaveronicaleal@gmail.com

### RESUMEN

Las infecciones urinarias son frecuentes en pacientes con diabetes mellitus y pueden evolucionar a complicaciones graves, si se asocian factores de riesgo como anomalías anatómicas y/o funcionales, duración de la diabetes, inadecuado control glucémico entre otros.

**Objetivo:** Diagnosticar la frecuencia de bacteriuria asintomática en pacientes con diabetes mellitus, en la consulta externa del servicio de endocrinología de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique tejera" Valencia-Carabobo.

**Métodos:** Estudio observacional, no experimental, descriptivo, transversal, durante el periodo Enero-Marzo del año 2024, con un total de 292 pacientes evaluados, 94 tenían uroanálisis patológico, y solo 65 de estos realizó urocultivo, siendo esta la muestra de estudio. Se incluyeron pacientes diabéticos, sin síntomas urinarios, que no recibieron tratamiento antibiótico 1 mes previo a la toma de muestra. Los datos recolectados fueron insertados en el programa Microsoft Office Excel 2010, y con Epi-inFo se calculó media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencia y chi–square para las variables cualitativas.

**Resultados:** Del total de la muestra, el 65,62%, fue diagnosticado con bacteriuria asintomática, 80,95% corresponde al sexo femenino, siendo el germen más frecuente la E.coli en 58,46%. De los pacientes con inadecuado control glucémico 55% presentó bacteriuria asintomática, con valor p: 0,02.

**Conclusión:** La bacteriuria asintomática es un diagnóstico frecuente en pacientes con diabetes, siendo el sexo femenino el género más afectado. Es necesario mantener un adecuado control metabólico, y detectar alteraciones neurogenas urogenitales para controlar y prevenir infecciones urinarias futuras.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; bacteriuria asintomática; urocultivo.

# GÓNADAS Y REPRODUCCIÓN (GR)

## GR01.-PUBERTAD PRECOZ COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL FUNCIONANTE: A PROPÓSITO DE UN CASO.

***María Angulo, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Rocelyn Palma.***

Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** María Angulo. **Email:** marumeas@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Los carcinomas adrenocorticales (ACC), son tumores raros en la edad pediátrica, con una incidencia de 0,2 casos nuevos por millón de niños por año, constituyendo el 0,05 al 0,2% de todas las neoplasias malignas. La forma más común de presentación es el hiperandrogenismo solo o en combinación con hipercortisolismo. Tienen un mal pronóstico, donde la supervivencia global a los 5 años es inferior al 40%.

**Caso clínico:** Escolar masculino de 7 años y 8 meses de edad, quien presenta ginecomastia bilateral y mastalgia, asociándose posteriormente pubarquia, axilarquía, hipertricosis, aumento de la velocidad de crecimiento y engrosamiento del tono de la voz. Al examen físico se evidencia hipertensión arterial, facie cushingoide, obesidad centrípeta, hipertricosis en cara, tórax posterior y macrogenitosomía. Pruebas de laboratorio que muestran valores elevados de 17OH Progesterona, andrógenos y cortisol. En ecosonograma abdominal y TAC de abdomen con contraste, se evidencia lesión de ocupación de espacio suprarrenal derecho. Se realiza resección total del tumor con reporte anatomopatológico e inmunohistoquímico de carcinoma adrenocortical, con alto índice de proliferación.

**Conclusión:** El conocimiento de los ACC constituye, debido a su escasa frecuencia, un desafío diagnóstico y terapéutico en los que la experiencia en la edad pediátrica es limitada. Su reconocimiento y diagnóstico oportuno permiten un manejo eficaz para así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los ACC secretores de andrógenos sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual precoz, logrando además mejorar su pronóstico y sobrevida.

**Palabras clave:** Carcinoma adrenocortical (ACC); hiperandrogenismo; hipercortisolismo, pubertad precoz (PP).

---

## GR02.-SÍNDROME 49, XXXXY: A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS.

***Daniel Morales, María Esperanza Velásquez, Nestor Villegas Issa, Lisette Palma.***

Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J.M De Los Ríos, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Daniel Morales. **Email:** mhumberto35@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** El síndrome 49 XXXXY es un tipo de anomalía cromosómica dentro del grupo de aneuploidías asociadas a la polisomías del X, caracterizada por la presencia de 3 cromosomas X adicionales en los hombres, con una incidencia muy poco frecuente estimada aproximadamente en 1:85000 a 1:100.000 varones nacidos vivos. El objetivo es describir dos pacientes portadores de esta aneuploidía y revisar aspectos clínicos, paraclínicos y abordajes terapéuticos.

**Caso clínico:** Se trata de dos casos de pacientes masculinos adolescentes con diagnóstico 49 XXXXY, donde se describen sus manifestaciones fenotípicas presentes en su examen físico, antropometría, comorbilidades y el abordaje actual en cada uno.

**Conclusión:** El presente caso contribuye a la adquisición de conocimiento para el fortalecimiento de la experiencia médica en estas cromosomopatías. Se resalta la importancia de plantearse como diagnóstico diferencial en pacientes masculinos con rasgos dismórficos, alteraciones músculo-esqueléticas y malformaciones genitales, describiendo además las comorbilidades vinculadas a este, permitiendo así reconocer esta aneuploidía a pesar de su baja incidencia y contribuyendo de manera positiva para el abordaje adecuado de esta condición en los portadores de este síndrome.

**Palabras clave:** 49 XXXXY; hipogonadismo; síndrome de Klinefelter; aneuploidía; malformaciones genitales.

# LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO (LOM)

## LOM01.-BIOMARCADORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA EN RELACIÓN AL INDICE DE MASA CORPORAL EN PACIENTES DE CONSULTA.

***Eucarys A. Polanco, Nidia M. Gonzalez.***

Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Ciudad Hospitalaria Dr." Enrique Tejera" Valencia, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Eucarys A. Polanco. **Email:** eucaryspolanco@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** La resistencia a la insulina es una condición metabólica multifactorial, puede desarrollarse a partir de dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial, hiperglicemias, en pacientes obesos como normopeso, generando un círculo vicioso de desequilibrios metabólicos que desencadenan riesgo de enfermedad cardiometabolica. El objetivo general es describir los biomarcadores de resistencia insulínica en relación al índice de masa corporal en pacientes de consulta.

**Métodos:** Diseño de tipo no experimental, descriptivo, de corte transversal. Con población finita de 210 pacientes evaluados en 3 meses, y muestra no probabilística de 82 cumpliendo criterios de inclusión.

**Resultados:** Se identificaron 78 femeninas (95,1%) y 4 masculinos (4,8%) con media ± DE de edad 42±16,16, la obesidad presente en 46,3% (n=38), sobrepeso 30,4% (n=25), normopeso 17% (n=13) y bajo peso en 5 pacientes. La resistencia a la insulina se diagnosticó en 68,29% (n=56) por índice HOMA IR ≥2,5 siendo superior el sexo femenino en 53 casos (94,64% vs 5,35%), así también en 64,63% (n=53) por índice TGI ≥4,5 con predominio de femeninas 49 casos (92,45% vs 7,54%), sin significancia estadística. En la relación con el IMC se encontró significancia estadística con el normopeso (p 0.01), sobrepeso (p 0.01), y obesidad en los diferentes grados a diferencia del bajo peso (p 0.12). De acuerdo al HOMA IR predominaron los pacientes con sobrepeso 35,7% y obesidad 44,6%, así mismo concuerda con el TGI revelando significancia estadística con sobrepeso 33,9% (p0.05) y obesidad, predominando obesidad 45,2% y sobrepeso 33,9%.

**Palabras clave:** Resistencia insulínica; obesidad; normopeso; sobrepeso.

## LOM02.-CIRCUNFERENCIA DE CINTURA COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO.

***Helen D. Aguilar, Nidia M. González, Gabriela García.***

Servicio de Endocrinología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Helen Aguilar. **Email:** aguilarhelen32@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares han aumentado en los últimos años, de estos, la obesidad adquiere gran relevancia porque acelera su aparición. Existe consenso acerca de que la medición de la circunferencia de cintura (CC) es un indicador indirecto de la presencia de grasa intraabdominal, por lo que las sociedades científicas recomiendan prevenir enfermedad coronaria mediante la identificación del riesgo cardiovascular. El objetivo general es determinar el valor de la circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiometabólico de la consulta externa de endocrinología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" en Valencia Estado Carabobo desde enero hasta marzo del 2024.

**Métodos:** Estudio observacional no experimental, de tipo transversal, descriptivo. Con una población de 372 pacientes y una muestra de 112 pacientes (105 femeninos y 7 masculinos). Existen diversas escalas validadas internacionalmente, se utilizó Framingham.

**Resultados:** La mediana de edad fue 57 años, mediana de IMC 28,15, mediana de CC 93,5, presentándose hipercolesterolemia en el 41,1%, hipertrigliceridemia en el 32,1%, hipertensión arterial en el 28,6%, glucemia alterada en ayuna en el 12,5% y CC por encima del punto de corte en el 90,2% de la población en estudio. El 14,8% presentó riesgo cardiovascular moderado y el 2% riesgo cardiovascular alto.

**Conclusión:** Medir la CC es de gran importancia para evaluar el riesgo cardiovascular, especialmente cuando se combina con reconocidos predictores del daño cardiovascular como la hipertrigliceridemia, cLDL elevada, hipercolesterolemia y la hiperglucemia en ayunas.

**Palabras clave:** Circunferencia de cintura, riesgo cardiovascular.

.

---

## LOM03.-COMPOSICIÓN CORPORAL Y FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON OBESIDAD DE PESO NORMAL: ESTUDIO OBSERVACIONAANALÍTICO.

***Andreyna Ramírez, Aure Gestne.***

Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Andreyna Ramírez. **Email:** andreyna.ramirez@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Correlacionar la composición corporal por bioimpedancia eléctrica segmentaria y los factores de riesgos cardiovasculares en pacientes con IMC normal.

**Métodos:** El estudio se realizó en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente la Trinidad en el período abril de 2022 hasta Julio de 2023, la muestra inicialmente constó de 280 pacientes quienes tuvieron

indicación de realizar estudio de composición corporal por bioimpedancia eléctrica segmentaria, de los cuales 60 presentaban IMC normal. Es un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, incluyendo pacientes ≥18 años de edad, ambos sexos, IMC <25kg/m² con o sin comorbilidades (DT2, hipertensión, dislipidemia), sin trastornos tiroideos, que cumplieron los criterios de inclusión.

**Resultados:** No se evidenció mayor número de factores de riesgo, sin embargo, más del 50% de los pacientes presentaron tipo de cuerpo ligeramente obeso con porcentaje de grasa corporal >28% y baja masa musculoesquelética.

**Conclusión:** No hubo relación estadísticamente significativa entre IMC normal, alto porcentaje de grasa corporal y baja masa muscular con factores de riesgo cardiovascular. La limitante del estudio fue el tamaño de la muestra y la edad de los pacientes, siendo el mayor porcentaje de menores de 40 años. No se pudo correlacionar el porcentaje de grasa corporal con IMC normal con mayor cantidad de factores de riesgo.

**Palabras clave:** Bioimpedancia eléctrica segmentaria; IMC; obesidad de peso normal; factores de riesgo cardiovascular; porcentaje de grasa corporal; masa musculoesquelética.

# MATERNO-FETAL (MF)

## MF01.-EMBARAZO GEMELAR, MOLA HIDATIFORME Y ESTADO TÓXICO TIROIDEO: UNA RARA ENTIDAD CLÍNICA.

***Natacha Carolina Vilera Torrealba[1], María Isabel Agostini[1], Alejandra carolina Almeida Santander[2], Vicente Bosque[3].***

[1]Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. [2]Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. [3]Servicio de Ginecología y Obstetricia, Cirugía Endoscópica y Piso Pélvico, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Natacha Vilera. **Email:** ncvt19@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Resaltar la importancia del diagnóstico temprano y reconocer la evolución clínica de pacientes con embarazo gemelar, mola hidatiforme y estado tóxico tiroideo, siendo esta relación poco frecuente, con una prevalencia de 2-15%. La elevación de HCG en el embarazo molar conlleva al aumento en la síntesis de hormonas tiroideas por similitud con el receptor de TSH, lo cual se expresa como enfermedad tóxica tiroidea.

**Caso clínico:** Paciente femenino de 26 años con embarazo molar: mola hidatiforme completa más feto vivo (embarazo gemelar). Laboratorios: hCG: 964.500 mIU/mL (> 8,4 mUI/ml) TSH: 0,0220 uUL/ml (0,27-4,20 uUI/ml), T3 total: 2,52 ng/ml (0,64-1,52 ng/ml) y T4 libre: 2,080 ng/dl (0,93-1,71 ng/dl). Durante la evolución clínica se presenta pérdida del producto, cuyo estudio anatomopatológico mostró mola hidatiforme completa, negativa para p57kip2, con cariotipo 46 XX y feto masculino de 18 semanas de gestación sin malformaciones congénitas más placenta normal. Se cuantifican valores bioquímicos a los 4 días luego de la pérdida con hCG de 7.414 mIU/mL, TSH: 1,13 uUI/ ml, T4 libre: 0,99 ng/dl. El descenso discreto de la hCG correspondió con mejoría de las hormonas tiroideas por disminución de la estimulación del receptor de TSH. Posteriormente se planteó neoplasia trofoblástica gestacional post embarazo molar y fue remitida al servicio de oncología.

**Conclusión:** La identificación rápida de este cuadro clínico permite el manejo a tiempo para evitar complicaciones mayores.

**Palabras clave:** Enfermedad trofoblástica gestacional; embarazos molares; mola hidatiforme; hormona gonadotropina corionica humana; tirotropina; estado toxico tiroideo

# PARATIROIDES Y HUESO (PH)

## PH01.-HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO PERSISTENTE POR ENFERMEDAD MULTIGLANDULAR: UN CASO COMPLEJO E INFRECUENTE.

***Evelyn Hernández, Greisy Zambrano, Franklin García, Gabriela Soto.***

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario de Caracas HUC, Dto Capital, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Evelyn Hernández. **Email:** marchenaevelynn@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso complejo e infrecuente de hiperparatiroidismo primario persistente por enfermedad multiglandular.

**Caso clínico:** Paciente femenino de 70 años con hipertensión arterial, litiasis renal bilateral y diagnóstico inicial de hiperparatiroidismo primario (HPTP) con 2 imágenes derechas sugestivas de paratiroides en MIBI-TC99m. Fue intervenida en una primera (Adenoma de paratiroides superior) y segunda (Fragmentos de tejido adiposo) oportunidad. Se constata persistencia clínica, bioquímica e imagenológica del hiperparatiroidismo primario, y se realiza intervención quirúrgica definitiva de tipo exéresis de tumor de glándula paratiroides ectópica supraclavicular, con estudio anatomopatológico que demuestra adenoma atípico. Se obtuvo resolución clínica y bioquímica.

**Conclusión:** EL HPTP es una patología que debe evaluarse con un equipo multidisciplinario incluyendo endocrinología, cirugía, nefrología, medicina nuclear, anatomía patológica y radiodiagnóstico. La enfermedad multiglandular es una causa poco frecuente de HPTP. El tumor paratiroideo atípico representa la neoplasia más rara (<1%) causante de HPTP, significando un diagnóstico difícil para el cirujano y el patólogo.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario; hiperparatiroidismo persistente, enfermedad multiglandular, adenoma múltiple, tumor paratiroideo atípico.

---

## PH02.-DIFERENCIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LA EDAD ÓSEA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES ENTRE MÉDICOS ENDOCRINÓLOGOS Y RADIÓLOGOS UTILIZANDO LOS ATLAS DE GREULICH Y PYLE Y FUNDACREDESA.

***Tomás Sinchigalo, Maryury Vinces, Mariela Paoli, Yajaira Briceño.***

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Maryuru Vinces. **Email:** maryurymajojo@gmail.com

**Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Eduardo Coll García" de la SVEM**

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la concordancia en la interpretación de la edad ósea (EO) realizada por médico endocrinólogo y radiólogo, con el atlas de Greulich-Pyle en comparación con el atlas de Fundacredesa, en niños y adolescentes del Servicio de Endocrinología del IAHULA.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal. Se estudiaron 111 niños y adolescentes con patologías que afectan la maduración esquelética, 51,4% del sexo masculino y 48,6% del femenino. Se revisaron historias clínicas del hospital y se utilizaron los reportes dados por dos médicos endocrinólogos y por radiólogos de instituciones públicas o privadas. La lectura de la EO se catalogó como adecuada si ésta oscila ± 1 año con respecto a la edad cronológica, retrasada si la edad ósea tiene más de 1 año de retraso y adelantada si tiene más de 1 año de adelanto.

**Resultados:** No hubo diferencias en los valores de EO reportadas entre los especialistas, sin embargo, hubo 34 pacientes (30,6%) que se catalogaron de manera diferente entre endocrinólogos y radiólogos, con una concordancia moderada-buena (k: 0,605). Se observó que los valores de EO reportados con Fundacredesa fueron significativamente mayores, y aunque la concordancia en la interpretación por Greulich-Pyle y Fundacredesa fue buena (k: 0,668), hubo 31 pacientes (28%) clasificados de manera diferente.

**Conclusión:** La asociación de las patologías con la EO fue más acertada en los médicos endocrinólogos, ya que se aproximan con mayor frecuencia a lo esperado para las diferentes enfermedades descritas. Existe diferencia estadística significativa al utilizar un atlas u otro.

**Palabras clave:** Edad ósea; atlas de Greulich y Pyle; atlas de Fundacredesa; maduración ósea.

---

# PH03.-HIPERPARATIROIDISMO POSTERIOR A BYPASS GÁSTRICO EN UN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDEA Y CALCINOSIS CUTIS.

***Ana Cristina Haiek Diez, Irene Stulin, Claudio Urosa, Paul Haiek Wulff.***

Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Ana Cristina Haiek Diez. **Email:** haiekana@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** El hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D es una entidad común en pacientes con obesidad y posbariátricos. En los últimos años ha habido un incremento importante de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad. Conocer las complicaciones a largo plazo es fundamental, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades.

**Caso clínico:** Masculino de 47 años con antecedente de artritis reumatoidea, calcinosis cutis y condición post bypass gástrico, refiere posterior a la cirugía exacerbación de la calcinosis cutis. Conocido hipertenso, con cardiopatía dilatada, enfermedad renal crónica y hábito tabáquico. Presenta anemia, hipoalbuminemia, elevación de parathormona, normocalcemia y déficit de 25OHD. El ultrasonido tiroideo reporta dos lesiones sugestivas de adenoma paratitoideo, la TAC de abdomen reporta nefrocalcinosis. Se inicia tratamiento con vitamina D3, que se cumple de manera irregular, debido a que las lesiones por calcinosis cutis se ulceraron y se infectaron, presenta deterioro de la función renal y se complica con calcifilaxis. No acude más a control médico y al año fallece.

**Conclusión:** La obesidad es una condición crónica siendo factor de riesgo para muchas enfermedades y/o exacerbar las preexistentes. El manejo multidisciplinario así como la educación es primordial para lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras Clave:** Cirugía bariárica; bypass gástrico; hiperparatiroidismo; hipovitaminosis D; calcinosis cutis; obesidad.

# SUPRARRENAL Y CORTICOSTEROIDES (SC)

## SC01.-SÍNDROME DE CUSHING ACTH ECTÓPICO: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO.

***Danny José Semeco Espinoza[1], Andrea Eugenia Fargier[2], Maryury Beatriz Vinces Majojo[1], Yusmary El Kantar Bustamante[1].***

[1]Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [2]Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Danny José Semeco Espinoza. **Email:** semecoedj@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de Sindrome de Cushing ectópico.

**Caso clínico:** Mujer de 45 años, quien es valorada por presentar cambios conductuales con tendencia a la agresividad, posteriormente se asocia progresivamente hiperpigmentación corporal marcada a nivel facial y en zonas de pliegues de manos y pies, acné a nivel facial y región anterior del cuello, hipertricosis en región facial, edema en miembros inferiores y estrías violáceas en hemiabdomen inferior. Examen físico: talla: 1,68 m, peso: 65 kg, IMC: 23 kg/m$^2$, presión arterial: 110/60 mmHg, hiperpigmentación generalizada con predominio en cara y pliegues de manos y pies, hipertricosis en cara con predominio en bozo y mentón, estrías violáceas en hemiabdomen inferior y edema en miembros inferiores. Paraclínicos: cursa con hipokalemia, aumento de los valores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol am, no hubo supresión de las concentraciones de cortisol sérico con las pruebas de dexametasona. Tomografía toracoabdominal reporta masa en mediastino anterior, nódulo pulmonar derecho e hiperplasia de glándulas suprarrenales. RMN cerebral normal. Se indica ketoconazol. Se realiza resección de tumor mediastinal que resulta en carcinoma neuroendocrino productor de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino.

**Conclusión:** El diagnóstico de secreción ectópica de ACTH es problemático en el contexto de un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH; el buen juicio clínico y apoyo de laboratorio e imagenológico son esenciales; sin embargo, no es raro que las características bioquímicas y clínicas se superpongan marcadamente con la enfermedad de Cushing.

# TIROIDES (T)

## T01.-TIMO ECTÓPICO: MASA CERVICAL PEDIÁTRICA INUSUAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y REPORTE DE UN CASO.

***Rocelyn Palma[1], María Esperanza Velásquez[1], María Agostini[2], Elizabeth Gazzotti[1].***

[1]Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Venezuela. [2]Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Rocelyn Palma. **Email:** rocelyn3palma18@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** El timo ectópico intratiroideo es una condición benigna poco frecuente, con una incidencia menor al 1%, causada por la migración anormal del timo durante la embriogénesis. Se presenta como una masa cervical que puede ser quística en el 90% de los casos o sólida en el 10 % restante. Por lo general, se diagnostica incidentalmente como un nódulo tiroideo.

**Caso clínico:** Escolar femenina de 10 años y 7 meses quien presenta aumento de volumen en región anterior del cuello sin otros concomitantes, tiroides aumentada de tamaño de consistencia normal, sin dolor a la palpación, con adenopatías submandibular y cervical derecha. Pruebas de laboratorio demuestran valores normales de perfil tiroideo. En ecosonograma tiroideo se evidencia nódulo heterogéneo en lóbulo derecho, TIRADS 5. En control posterior se evidencia en polo inferior de lóbulo derecho, imagen hipoecoica con imágen hiperrefringente que impresiona tejido tímico ectópico. Se realiza punción aspirativa con aguja fina, con reporte anatomopatológico, negativo para malignidad y hallazgos citomorfológicos correspondientes a tejido tímico ectópico.

**Conclusión:** el conocimiento del timo ectópico intratiroideo, contribuye a una precoz y acertada sospecha clínica y diagnóstica, en pacientes prepuberales con aumento de volumen en el cuello. El diagnóstico suele ser difícil por desconocimiento de la entidad, sin embargo, tiene unas características ecográficas que sugieren su presencia, por lo que representa una entidad que debería ser considerada por pediatras y radiólogos, en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos, evitando exámenes y tratamientos innecesarios a estos pacientes.

**Palabras clave:** Nódulo tiroideo; remanente; conducto timo-faríngeo; timo ectópico; intratiroideo; masa indolora.

---

## T02.-HIPOPLASIA TIROIDEA TRAS LA ADMINISTRACIÓN PRENATAL DE RADIOYODO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

***Lisette Palma, María E. Velásquez, Daniel Morales, Elizabeth Gazzotti.***

Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Niños J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Lisette Palma. **Email:** lisettepalmapinto@gmail.com.

## RESUMEN

**Objetivo:** Las hormonas tiroideas (HT) maternas son esenciales para el óptimo desarrollo embriológico y fetal cerebral, por lo que cualquier situación que afecte las mismas, conllevará a alteraciones del neurodesarrollo, crecimiento somático y otros tejidos dependientes de HT.

**Caso clínico:** Lactante masculino de 2 meses, producto de madre con antecedente de tiroidectomía total (TT) y dosis de radioyodo (131I) 50 mCi por carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tipo papilar, rastreo corporal con presencia de tejido iodocaptante en región cervical en relación con metástasis ganglionar, realizando vaciamiento ganglionar y posterior dosis de 100 mCi 131I. A los 7 días realizan gammagrama evidenciando escasa captación en región anterior del cuello, mediastinal, ambos pulmones e hipercaptación focal en abdomen-pelvis. En vista de este hallazgo, por inferir probable lesión infiltrativa secundaria se solicita ecografía que evidencia gestación de 32 semanas. A las 37 semanas se obtiene recién nacido, sin complicaciones, al 8°dia presenta ictericia, persistiendo hasta los 2 meses, asociándose constipación, retardo del neurodesarrollo e hipotonía generalizada. Valorado por neuropediatra, quien solicita determinación de perfil tiroideo y refiere al Servicio de Endocrinología del Hospital de niños J. M. de los Ríos, confirmando hipotiroidismo congénito.

**Conclusión:** El 131I se utiliza a fin de conseguir la ablación de tejido tiroideo residual tras TT, así como para tratar las recidivas y metástasis. Tiene la capacidad de atravesar la barrera hemato-placentaria, por lo que su administración en el embarazo, conllevó a hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo primario.

**Palabras clave:** Radioyodo; hormonas tiroideas; hipoplasia tiroidea; hipotiroidismo congénito; carcinoma diferenciado de tiroides.

## T03.-TIROIDITIS AGUDA SUPURADA SECUNDARIA A FÍSTULA DEL SENO PIRIFORME: REPORTE DE UN CASO.

***Elizabeth Gazzotti, María Esperanza Velásquez, María Eugenia Angulo, Rocelyn Palma.***

Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños José Manuel de los Ríos (HNJMR), Caracas, Dto. Capital. Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Elizabeth Gazzotti. **Email:** elizabeth.gazzotti@gmail.com.

### RESUMEN

**Objetivo:** La tiroiditis aguda supurativa (TAS) es una afección poco común ya que la glándula tiroides es notablemente resistente a las infecciones siendo una condición infrecuente en niños. Se presenta el caso de una preescolar con diagnóstico de TAS secundaria a una fístula del seno piriforme (FSP).

**Caso clínico:** Preescolar femenina de 5 años referida a la emergencia del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, por presentar fiebre, dolor y aumento de volumen progresivo en región anterior del cuello a predominio izquierdo. El ultrasonido reportó cambios sugestivos de tiroiditis aguda. Se inició terapéutica con ceftriaxona y clindamicina con evolución tórpida que ameritó cambio de tratamiento. Las pruebas tiroideas fueron normales. El estado clínico de la paciente mejoró y fue dada de alta en buenas condiciones. Dos meses después se detectó por esofagograma con bario una fístula del seno piriforme.

**Conclusión:** La tiroiditis aguda es una patología poco frecuente en pediatría, usualmente causada por gérmenes de la flora orofaríngea que amerita iniciar precozmente terapia con antimicrobianos de amplio espectro hasta la obtención de los cultivos. Debe considerarse una emergencia debido al dolor y el estado tóxico que podría producir. En niños, las anomalías congénitas, principalmente la fístula del seno piriforme, predisponen a la infección de la glándula, por lo que es importante la resolución quirúrgica del defecto anatómico para prevenir las recurrencias.

**Palabras clave:** Tiroiditis aguda supurativa; ultrasonido; fístula del seno piriforme; esofagograma con bario.

## T04.-USO DE SORAFENIB EN CANCER PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO A PULMÓN EN EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

***Ana Carolina Hidalgo Valera[1], Ayrton Braca[1], Frances Ursula Stock Leyton[2], Aiza Manzo Porras[3], Jueida Azkoul Askul[1].***

[1]Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [2]Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. [3]Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Caracas, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

**Autor de correspondencia:** Ana Carolina Hidalgo Valera. **Email:** carohidalgo86@gmail.com

### Trabajo ganador del Premio Nacional "Mejor Caso Clínico" de la SVEM

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar caso de niño de 9 años con cáncer papilar de tiroides (CPT) metastásico, tratado con Sorafenib, con buena respuesta.

**Caso clínico:** Escolar que inicia con fiebre, cefalea y adenopatía cervical derecha, posteriormente disnea a pequeños esfuerzos y desaturación. Ingresa al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, y fue tratado por neumonía, sin mejoría. En ecografía de cuello por adenopatía palpable, se evidencia un nódulo con características sospechosas (TIRADS 5) en lóbulo derecho de tiroides e istmo; se realiza PAAF y biopsia de adenopatía, reportando probable malignidad y metástasis ganglionar por CPT, respectivamente. Se realiza tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar, y en el postoperatorio presenta franco deterioro del patrón respiratorio con hipoxemia y parada cardiorrespiratoria, que ameritó ventilación mecánica. Por los hallazgos histopatológicos se clasifica en T3N1bM1 y alto riesgo de recidiva. Ante sus condiciones delicadas de salud y la dificultad para recibir a corto plazo la terapia ablativa de yodo radioactivo (RAI), se inicia Sorafenib 100 mg vía sonda nasogástrica cada 12 horas, lográndose a los pocos días una significativa mejoría clínica y radiológica con posterior extubación del paciente. Egresa con Levotiroxina y Sorafenib. A los 2 meses recibe RAI, 50 mCi. Actualmente en seguimiento por consulta, en espera de segunda dosis de RAI.

**Conclusión:** Las terapias dirigidas contra las alteraciones de la tirosina quinasa pueden ser una alternativa para aquellos pacientes pediátricos en los que la terapia con RAI no puede ser administrada de forma inmediata evidenciando buena respuesta clínica.

**Palabras clave:** Cáncer papilar de tiroides; pediátrico; sorafenib; inhibidores de tirosina quinasa.

---

# T05.-STRUMA CORDIS.

***María T. González B, Danielys Laya, Elvimar Paredes, Irene Stulin.***

Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** María T. González. **Email:** mtgbmm@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** El struma cordis es un hallazgo raro y benigno que se debe a la proximidad de la tiroides y el corazón en la etapa embrionaria. Los mecanismos moleculares subyacentes a la disgenesia tiroidea no se comprenden completamente. Las mutaciones de los genes TITF-1 (Nkx2-1), Foxe1 (TITF-2) y PAX-8 afectan la morfogénesis y diferenciación tiroidea. Afecta a 1 de cada 100.000 personas y principalmente en mujeres de mediana edad. Se localiza en el tabique interventricular o ventrículo derecho, con obstrucción del tracto de salida. Las imágenes multimodales mediante ecocardiografía, RM cardíaca y TC son esenciales para caracterizar completamente las masas cardíacas. La cirugía es el tratamiento de elección, con resección del tejido ectópico mediante técnicas de circulación extracorpórea, y debe limitarse a pacientes sintomáticos por el alto riesgo quirúrgico, y posterior control de la función tiroidea.

**Caso clínico:** Paciente femenino de 55 años de edad con antecedentes de tiroidectomía total por BMN aparente (no precisa) hace 13 años, quien hace 4 meses presenta dolor precordial de carácter opresivo de leve a fuerte intensidad, que se irradia a brazo izquierdo y atenúa con el reposo. Acude a cardiólogo, realizando ecocardiograma y evidencia LOE en tracto de salida del ventrículo derecho, siendo intervenida quirúrgicamente en noviembre del 2022 con resultados de biopsia que reporta struma cordis.

**Conclusión:** El struma cordis es una entidad poco frecuente, que se debe a mutaciones genéticas.Tiene pronóstico favorable, similar al de los tumores cardíacos benignos, y no se ha descrito ningún caso de recurrencia.

**Palabras clave:** Tiroides; struma cordis.

## T06.-SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2, UNA ENTIDAD CLÍNICA POCO FRECUENTE E INFRADIAGNOSTICADA, A PROPÓSITO DE UN CASO.

***Ayrton Braca, Laura Villena, Yusmary El Kantar.***

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Ayrton Braca. **Email:** ayrton.braca@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Exponer la frecuencia, presentación clínica y asociación inmunológica del síndrome poliglandular tipo 2 (APS-2) como también la pesquisa que debe tener presente el médico al momento de la evaluación clínica en pacientes con trastornos endocrinos múltiples.

**Caso Clínico:** Masculino de 46 años, en control por el servicio Endocrinología del IAHULA; a los 10 años de edad, se constató, micropene, volumen testicular <4cc, se indicó tratamiento hormonal con gonadotrofina coriónica humana (hCG), sin respuesta satisfactoria; posteriormente se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico. Se asocia hipertiroidismo por enfermedad de Graves a los 26 años, manteniéndose en terapia con antitiroideo por un lapso de 5 años hasta lograr eufunción. Debutó con insuficiencia adrenal primaria a los 35 años, en tratamiento actual con prednisona. Es evaluado para tiroidectomía total electiva por bocio grado 3 eufuncionante. En ese momento se plantea el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, por presentar trastornos endocrinos en más de dos glándulas. Actualmente el paciente en estables condiciones en seguimiento regular por consulta externa.

**Conclusión:** El APS-2 se caracteriza por disfunción de más de 2 glándulas endocrinas, producto de la infiltración linfocítica que causa daño en un órgano específico, es poco frecuente que los pacientes presenten disfunción de los 3 órganos endocrinos principales simultáneamente y suele haber una fase latente entre las endocrinopatías. El tratamiento principal es la sustitución de hormonas deficientes y la prevención de posibles complicaciones.

**Palabras clave:** Síndrome poliglandular tipo 2; autoinmunidad; lesión glandular.

## T07.-CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES VARIANTE FOLICULAR CON METÁSTASIS VASCULAR: REPORTE DE UN CASO.

***Danielys Laya, Elvimar Paredes, Cesfany Andara, María Troncone.***

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Danielys Laya. **Email:** layadanielys6@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** El diagnóstico de cáncer de tiroides generalmente se encuentra en personas asintomáticas. La evaluación de expertos es la base absoluta para establecer el diagnóstico del cáncer de tiroides y todos sus tipos y variantes. La

cirugía sigue siendo la base del tratamiento. Es por esto que es fundamental el conocimiento sobre este tema para abordar a cada paciente de manera individual.

**Caso Clínico:** Se presenta un caso de una paciente de 77 años con antecedentes de hipotiroidismo primario de larga data, y aumento de volumen progresivo en cara anterior del cuello de 3 años de evolución, con síntoma compresivo dado por disfagia. Se realiza PAAF de tiroides la cual reporta Bethesta VI Malignidad, es intervenida quirúrgicamente y la biopsia reporta un carcinoma folicular folicular de tiroides. Durante su evolución se evidenciaron niveles de Tiroglobulina elevados. Se realiza un eco de cuello donde se evidencia trombo tumoral en vena yugular interna, sin evidencia de ganglios linfáticos sospechosos; es reintervenida quirúrgicamente con reporte de biopsia de carcinoma folicular papilar de tiroides e invasión ganglionar a vena yugular interna derecha.

**Conclusión:** El diagnóstico correcto de las variantes del cáncer de tiroides puede representar un desafío diagnóstico incluso para histopatólogos expertos, el alcance del tratamiento quirúrgico y la terapia adyuvante requeridos es una decisión individual. Los nuevos avances a nivel molecular pueden abrir el camino para futuras terapias dirigidas que puedan ayudar a mejorar la supervivencia de estos pacientes.

**Palabras clave:** Cáncer de tiroides; variantes; infiltración; trombo tumoral; vena yugular interna.

---

## T08.-LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES ASOCIADO A TIROIDITIS DE HASHIMOTO.

***Leidy Contreras, Ana Cristina Haiek, María Gabriela Troncone, Ricardo Mendoza.***

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Leidy Contreras. **Email:** leidyvy1478@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características clínicas, imagenológicas e histopatológicas de una entidad poco frecuente y su manejo médico - quirúrgico.

**Caso clínico:** Paciente femenino de 33 años de edad quien refiere desde hace 3 años bocio en hipofunción, tratada irregularmente con Levotiroxina 100 mcg OD. Desde hace 1 año refiere exacerbación del aumento de volumen, concomitantes síntomas de compresión, caída del cabello y aumento de peso de 5 kg. Es evaluada diciembre 2023 con TSH en 5,20 uUI/ml, T4L: 13,70 pmol/L aumentando dosis de Levotiroxina a 125 mcg. Se realiza PAAF ecoguiada de 4 cuadrantes que reporta foco de microcarcinoma papilar, siendo referida para tiroidectomía total, la cual realizan en enero de 2024. Presentó en postoperatorio mediato hipocalcemia que mejora con gluconato de calcio y suplementación con citrato de calcio. En la biopsia: proliferación linfoide atípica de la tiroides, ganglio nivel VI izquierdo, con infiltración blanquecina blanda, inmunohistoquímica compatible con Linfoma extranodal de la zona marginal, tipo MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosa) inmunofenotipo B, asociado a Tiroiditis de Hashimoto. Estudios de extensión sin alteraciones.

**Conclusión:** El linfoma primario de tiroides es un tipo poco común de cáncer de tiroides, <5%, siendo los Linfomas no Hodgkin los más frecuentes de los cuales 20% son de tipo MALT, pudiendo asociarse a Tiroiditis de Hashimoto. El tratamiento médico suele ser quimioterapia, esquema CHOP con o sin RT según estadiaje. Sin embargo, la mayoría son intervenidos quirúrgicamente por síntomas compresivos, sin diagnóstico histológico inicial de Linfoma. Se requiere un alto grado de sospecha.

**Palabras clave:** Linfoma, linfoma No Hodgkin tipo B, Tiroiditis de Hashimoto, Cáncer de tiroides.

## T09.-FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN TIROIDEA DE REGION CENTRAL Y OCCIDENTAL.

***María A. Ortiz[1], Eunice Ugel[2], Nidia Gonzalez[1].***

[1]Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Valencia Edo. Carabobo, Venezuela. [2]Fundación para la Investigación en Salud Pública y Epidemiológica en Venezuela (FISPEVEN).

**Autor de correspondencia:** Maria A. Ortiz. **Email:** marialejandraortizd@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes con disfunción tiroidea de la región Central y Occidental de Venezuela.

**Métodos:** Se estudiaron 166 pacientes con disfunción tiroidea diagnosticada previamente y tratada que acudieron a la consulta de Endocrinología en la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" de Valencia Edo. Carabobo y el Centro Cardiovascular Regional Centrooccidental ASCARDIO de Barquisimeto Edo. Lara, en el lapso junio-diciembre 2023. Se recolectó de las historias médicas datos sociodemográficos, antropométricos, clínicos, parámetros de laboratorio y el tipo de disfunción tiroidea. Se empleó test de Fisher para asociación y coeficiente de Spearman para correlación (significancia $p<0.05$).

**Resultados:** 92,8% fueron de sexo femenino, 84,3% tenían hipotiroidismo en su mayoría entre 60-69 años (31,9%), e hipertiroidismo 50-59 años (2,4%); procedentes de la región central (72,3%) y occidental (27,7%). Las variables clínicas y parámetros de laboratorio, mostraron mediana dentro del límite establecido para normalidad a excepción del índice de masa corporal en mujeres y el total de pacientes y HDLc en mujeres. Hubo asociación entre la glucemia alterada en ayunas y disfunción tiroidea ($p=0.04$) mientras el resto de los factores evaluados hipertensión arterial sistólica y diastólica, hipercolesterolemia, HDL-c bajo, LDL-c elevado, obesidad abdominal, sobrepeso y obesidad no mostraron asociación significativa, así como correlación de ésta con los niveles de TSH ($p=0.04$) y no con el resto de los factores.

**Conclusión:** En esta muestra de pacientes de la región central y occidental solo la glucemia basal mostró asociación con disfunción tiroidea y se correlacionó con niveles de TSH.

**Palabras clave:** Disfunción tiroidea; factores de riesgo; cardiovascular.

---

## T10.-RECURRENCIA DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES. CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

***Deisy M. Díaz M[1], Alba J Salas[1,2], Edilmar Escalona[1].***

1Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. 2Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Deisy Díaz Méndez. **Email:** deissy1508@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el seguimiento postquirúrgico del cáncer medular de tiroides.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 58 años de edad, con antecedente quirúrgico de tiroidectomía total más disección lateral en el 2021 por Carcinoma medular de tiroides (CMT) TNM: T1bN1bM0, riesgo IVa. En septiembre de 2023 se realiza segunda intervención, por recurrencia del mismo, realizando disección radical modificada derecha de cuello (niveles del II al V). Actualmente, acude a control, encontrando de nuevo al examen físico ganglios cervicales en nivel III izquierdo de consistencia pétrea, no móvil, con resultado de Calcitonina: 130 ng/mL y antígeno carcinoembrionario (ACE): 5,4 ng/dL. Ultrasonido de cuello en abril 2024: reporta al menos 5 imágenes ganglionares latero cervicales izquierdas. Una de ellas con presencia de calcificación intra ganglionar. Paciente en tratamiento con Levotiroxina 125 mcg OD.

**Conclusión:** El CMT presenta baja incidencia en todo el mundo, con recurrencia del 50% de los casos, difícil de curar, especialmente cuando se documenta metástasis ganglionar desde su presentación inicial. La calcitonina y el ACE son buenos predictores de pronóstico y recurrencia, junto con los estudios de imágenes. La reintervención es el tratamiento de elección en la enfermedad recurrente y el avance tecnológico de las nuevas terapias ha cambiado la forma del abordaje del CMT sintomático, avanzado, progresivo o recurrente.

**Palabras clave:** Cancer medular de tiroides; recurrencia; calcitonina; antígeno carcinoembrionario.

# Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

**PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO**

**Primera página:** *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. ***Resumen:*** Elaborado con un máximo de 250 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, ***Palabras clave:*** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

**Revisión bibliográfica:** Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

**Artículo original:** ***Resumen:*** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. ***Introducción:*** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. ***Materiales y Métodos:*** Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados. Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos. ***Resultados:*** No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. ***Discusión y conclusiones:*** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. ***Referencias Bibliográficas.***

**Caso clínico:** ***Resumen:*** Objetivos, caso clínico y conclusiones. ***Introducción:*** Intención o motivo de la presentación del caso. ***Caso Clínico:*** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imaginología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. ***Discusión y conclusiones:*** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. ***Referencias Bibliográficas.***

**Cartas al editor:** Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

**Elaboración de Tablas:** Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. Se elaboran en blanco y negro y NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

**Ilustraciones (figuras):** Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, si son descargadas de internet deben tener un resolución mayor a 300 dpp o dpi.

**Abreviaturas y símbolos:** La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren.

**Unidades de medida:** Emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

**Referencias bibliográficas:** Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus. ***Artículo de revista:*** Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035. ***Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:*** World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. ***Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios, etc:*** Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L. ***Libros de autores individuales:*** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. ***Informes y documentos completos sin autor:*** National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: http://www. ingress.com/ ~Accesado 8 Junio 1995.

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: rvdeme@gmail.com. El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la carta de presentación y que se incluyan especificaciones respecto a: conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

## PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo. Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

**Conflicto de intereses:** Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para co-rrespondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo. Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aque-llos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

**Derechos de autor:** Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.