

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 11 número 1: Febrero 2013 ISSN: 1690-3110



S. V. E. M.

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Depósito Legal: pp.200202ME1390



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Mariela Paoli de Valeri. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Elsy Velázquez. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Lilia Uzcátegui. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Nancy de Sanz. *Las Mercedes, Caracas-Venezuela.*

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Mérida-Venezuela*

Prof. Nelía González de Moreno. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna. *ULA, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes

*Hospital de Clínicas,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Diego Dávila

*Instituto Investigaciones Cardiovasculares,
ULA Mérida-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman

*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,
PA, USA.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

PRESIDENTE: Daniel Marante, **SECRETARIA:** Imperia Brajkovich,

SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez

TESORERA: Tanit Huérfano, **1er. VOCAL:** Illenys Ramirez,

2do. VOCAL: Joalice Villalobos, **3er. VOCAL:** Mariela Sánchez

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. svem1957@gmail.com.

PROPÓSITO

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial 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.

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Av.2, Tierra Llana,
Qta. Arabella N°31. ZP 5101. Mérida-Venezuela

Acceso en la web: svem.org.ve; imbiomed.com; revencyt.ula.ve;
saber.ula.ve; latindex.com; scielo.org.ve

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 100 ó US\$ 50

Precio anual institucional: Bs. 60 ó US\$ 40

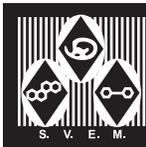
EDICIÓN

Arte digital: Claudia S. Dubuc, claudiadubuc@hotmail.com.

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM y para los años 2008 y 2009 recibió subvención de FONACIT.



Contenido

Editorial

LA ENDOCARDIOLOGÍA: UN MATRIMONIO INDISOLUBLE. 1

Marcos M. Lima-Martínez

Revisión

**DIABETES ¿UN CONCEPTO ENFOCADO EN REDUCCIÓN DE RIESGO
CARDIOVASCULAR?** 3

Juan Pablo González Rivas

Trabajo Original

**VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS QUE ESTIMAN ADIPOSIDAD
COMO PREDICTORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS CON EXCESO DE PESO.** 9

Yubire Barrios, Diamela Carías, Armando Sánchez Jaeger, María Adela Barón, Sonia Curiel, Mariángel Fernández

Trabajos Especiales

TERAPÉUTICA EN BOCIO MULTINODULAR (BMN). 18

Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Maracelly Mederico, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER)

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA. 26

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Yajaira Zerpa, Marly Vielma, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

MANEJO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA. 39

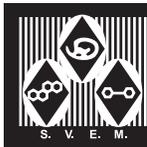
Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Jenny Rivera, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Caso Clínico

SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: A PROPÓSITO DE UN CASO. 49

Luisana Ruíz-Morales, Marcos M. Lima-Martínez, Beatriz Quijada, Miguel A. Aguirre

Instrucciones a los Autores 54



Contents

Editorial

ENDOCARDIOLOGY: A INDISSOLUBLE MARRIAGE. 1

Marcos M. Lima-Martínez

Review

**DIABETES. A CONCEPT FOCUSED ON CARDIOVASCULAR RISK
REDUCTION?** 3

Juan Pablo González Rivas

Original Paper

**ANTHROPOMETRIC VARIABLES THAT ESTIMATE ADIPOSITY AS
PREDICTORS OF INSULIN RESISTANCE IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN WITH OVERWEIGHT.** 9

Yubire Barrios, Diamela Carías, Armando Sánchez Jaeger, María Adela Barón, Sonia Curiel, Mariángel Fernández

Special Papers

THERAPEUTIC IN MULTINODULAR GOITER (MNG). 18

Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Maracelly Mederico, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER)

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERPROLACTINEMIA. 26

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Yajaira Zerpa, Marly Vielma, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACROMEGALY. 39

Marcos M. Lima-Martínez, José Zerpa, Yorly Guerrero, Jenny Rivera, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Clinical Cases

WILLIAMS-BEUREN SYNDROME: A CASE REPORT. 49

Luisana Ruíz-Morales, Marcos M. Lima-Martínez, Beatriz Quijada, Miguel A. Aguirre

Information for Authors 54

La EndoCardiología: Un Matrimonio Indisoluble.

Marcos M. Lima-Martínez

Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(1): 1-2

El término EndoCardiología se refiere a la combinación de dos disciplinas médicas bien establecidas (Endocrinología y Cardiología), cuya relación no se encuentra confinada exclusivamente a la asociación entre diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria, sino que en años recientes ha permitido desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas con el fin de reducir el riesgo cardiovascular global.

Inicialmente se pensó que las células miocárdicas presentaban poca capacidad de biosíntesis y que por tanto eran ineficientes como productoras de hormonas; sin embargo, en la actualidad el corazón es aceptado como un órgano endocrino altamente complejo, en el que los miocardiocitos son capaces de sintetizar y liberar los péptidos natriuréticos en respuesta a la sobrecarga de volumen y provocar potentes efectos natriuréticos, vasodilatadores y antiproliferativos. Se destaca, que tanto el péptido natriurético atrial como el tipo B son utilizados hoy día por los clínicos como biomarcadores de importancia diagnóstica, pronóstica e incluso como guía terapéutica de los pacientes con insuficiencia cardíaca^{1,2}.

Otro aspecto a considerar, es que el corazón contiene receptores para un gran número de hormonas. Así por ejemplo, la insulina ejerce efectos cardioprotectores en situaciones de stress, lo cual llevó a postular en el año 1962 el uso de la solución polarizante (infusión de insulina, dextrosa y potasio) en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo al miocardio³, y de igual forma otras hormonas como la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) son capaces de modular diferentes aspectos de la morfología y función cardiovascular⁴.

Un logro fundamental de la EndoCardiología es el tratamiento moderno de la hipertensión arterial. El conocimiento exhaustivo del sistema renina angiotensina aldosterona, ha permitido el desarrollo de una amplia gama de fármacos di-

rigidos a bloquear este sistema en diferentes puntos como la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, el bloqueo de los receptores AT₁ de angiotensina II y más recientemente mediante la inhibición directa de la renina⁵. Además, los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona son fármacos comúnmente utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, e incluso el bloqueo de receptores adrenérgicos, de enorme trascendencia en el tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias e insuficiencia cardíaca es producto de la investigación conjunta en endocrinología cardiovascular.

En los últimos años, la adiposidad visceral ha adquirido gran relevancia debido a su asociación con el síndrome metabólico, y a pesar de que el interés científico se ha centrado en el estudio de la grasa visceral intra-abdominal, también algunos depósitos de grasa visceral extra-abdominal como la grasa epicárdica, han sido estudiados y se han abierto campo como marcadores nóveles de riesgo cardiovascular⁶. El tejido adiposo epicárdico (TAE) evoluciona del tejido adiposo pardo durante la embriogénesis, y en la edad adulta tiende a ubicarse en los surcos aurículoventricular e interventricular extendiéndose hacia el ápex, sin que exista fascia o tejidos similares que separen la grasa epicárdica del miocardio e inclusive de los vasos coronarios, lo cual sugiere que existe una interacción importante entre estas estructuras^{6,7}. Este tejido tiene una serie de propiedades bioquímicas que lo diferencian de otros depósitos de grasa visceral, entre ellas destacan su elevada tasa de captación y liberación de ácidos grasos libres, lo cual resulta de particular importancia ya que el miocardio usa y metaboliza ácidos grasos mediante el proceso de β -oxidación, siendo éste el responsable del 50 – 70% de la energía del músculo cardíaco. Además, la expresión de proteína desacoplante 1 (UCP1, del inglés *uncoupling protein 1*) en el TAE es mayor que en otros depósi-

tos de grasa, lo cual sugiere que este tejido podría servir para defender al miocardio y las arterias coronarias contra la hipotermia; sin embargo, la propiedad que le confiere mayor interés clínico y científico es su capacidad de servir como fuente de adipocitoquinas, que pueden difundir a las arterias coronarias mediante un mecanismo de secreción paracrino o vasocrino con efectos beneficiosos o perjudiciales dependiendo del contexto metabólico del paciente⁸.

Afortunadamente, con el paso de los años se van descubriendo nuevos puntos de asociación entre la Endocrinología y la Cardiología, un ejemplo de ello lo constituye la interrelación entre la hormona paratiroidea (PTH) y la aldosterona en la génesis de la enfermedad cardiovascular⁹. De igual modo, la evidencia sugiere que la cromogranina A posiblemente sea útil como biomarcador pronóstico en cardiopatía isquémica, ya que sus concentraciones elevadas en plasma se asocian con mayor mortalidad después de un infarto agudo al miocardio¹⁰.

Finalmente, se concluye que la EndoCardiología une dos ciencias estrechamente interconectadas y se basa en el estudio de todas las células endocrinas del cuerpo humano y su capacidad de modular positiva o negativamente la morfología y función cardiovascular. Aunque para algunos investigadores estas ciencias sean disímiles, es necesario recordar las sabias palabras de Ernest Starling quien dijo ***“La ciencia tiene solamente un lenguaje, una cantidad y sólo un argumento, el experimento”***.

Por tanto, en el futuro, la investigación sistemática y racional en este campo podrá permitir el desarrollo de nuevas moléculas con la capacidad de incrementar nuestra expectativa de vida a través de la reducción del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Bold AJ. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89: 527-531.
2. Mezosi E, Bajnok L, Tóth K. The heart as an endocrine organ. *Orv Hetil* 2012; 153: 2041-2047.
3. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.
4. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509.
5. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Baladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010; 8: 3-10.
6. Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens riesgo vasc* 2011; 28: 63-68.
7. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nat Cardiovasc Clin Pract Med* 2005; 2: 536-543.
8. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 450-457.
9. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, Drechsler C, März W, Ofner M, Pieber TR, Pilz S. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10-19.
10. Jansson AM, Rosjo H, Omland T, Karlsson T, Hatford M, Flyvbjerg A, Caidahl K. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 25-32.

REVISIÓN

DIABETES ¿UN CONCEPTO ENFOCADO EN REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR?

Juan Pablo González Rivas.

Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 3-8

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Estudios observacionales han demostrado que a mayor concentración de HbA1c mayor es el riesgo de presentar eventos cardiovasculares; sin embargo, investigaciones recientes señalan que en pacientes con ECV establecida o factores de riesgo asociados, alcanzar metas de control glucémico, iniciar tratamiento con insulina glargina de forma temprana, o una reducción de peso sostenida durante 5 años con cambios de estilo de vida, no establecen un beneficio en la reducción de riesgo en todas las causas de mortalidad incluyendo mortalidad cardiovascular. Discretos beneficios se han evidenciado en eventos macrovasculares y mortalidad a largo plazo con el tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes de bajo riesgo cardiovascular y corta duración de la DM. La mayoría de los estudios coinciden en demostrar beneficios microvasculares al tratar intensivamente la glucemia, efecto que posiblemente se deba a que los criterios diagnósticos de DM se fundamentan en hallazgos de patología microvascular, lo cual sugiere la necesidad de formular nuevas herramientas diagnósticas de DM en la que su intervención reduzca contundentemente la aparición de ECV. Esta definición posiblemente debería preceder la aparición de hiperglucemia, la respuesta tal vez se encuentre en la determinación de resistencia a la insulina, sin embargo, actualmente no se cuenta con herramientas confiables para la detección de este trastorno.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Mortalidad. Enfermedad cardiovascular. Resistencia a la insulina.

ABSTRACT:

Cardiovascular disease (CVD) is leading death cause in patients with diabetes mellitus (DM). Observational epidemiologic data indicated that highest A1c levels are associated with highest risk of CVD; however, recent research suggests that in patients with established CVD or risk factors, achieving goals for glycemic control, insulin glargine start early, or a sustained weight loss for 5 years with lifestyle changes, do not provide a benefit risk reduction in all-cause mortality including cardiovascular mortality. One study with prolonged follow-up demonstrates a little benefit on macrovascular outcomes and mortality in patients with short duration of DM and low cardiovascular risk. Most studies agree that demonstrate benefits in treating intensively microvascular blood glucose, an effect that is possibly due to the diagnostic criteria for DM are based on findings of microvascular disease, suggesting the need to develop new diagnostic tools in DM his intervention strongly to reduce the occurrence of CVD. This definition probably should precede the onset of hyperglycemia, the answer may be in determining insulin resistance, however, currently there is no reliable tools for the detection of this disorder.

Key words: Diabetes mellitus. Mortality. Cardiovascular disease. Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una condición que incrementa el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular (ECV)¹, evidenciándose en los últimos 30 años un aumento significativo en su prevalencia, siendo en la actualidad de 347 millones de personas en todo el mundo². Estudios como el IDMP (International Diabetes Mellitus PracticeStudy)³ muestran un pobre alcance de las

metas establecidas por las organizaciones internacionales para el manejo de la DM, sólo 3,6% de los paciente con DM tipo 2 (DM2) y 7,5% de los pacientes con DM tipo 1 (DM1), cursan con concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%, presión arterial <130/80 mmHg y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) menor de 100 mg/dL, lo cual conlleva a un incremento significativo en la aparición de complicaciones microvasculares como consecuencia

Artículo recibido en: Octubre 2012 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2012

Dirigir correspondencia a: Dr. Juan Pablo González Rivas; Email: juanpgonzalezr@hotmail.com

de esta entidad.

La DM2 es un trastorno metabólico de afectación multiorgánica, en donde la disfunción de la insulina juega un rol central. Por un lado, se caracteriza por resistencia a la insulina en algunos órganos como músculo esquelético, hígado, células beta y alfa pancreáticas, con hiperinsulinemia compensadora, y por otro, una sobre-estimulación en órganos que conservan la sensibilidad a la insulina como riñón, sistema nervioso central y ovarios⁴.

Un balance energético positivo y la predisposición genética han demostrado ser elementos centrales en la aparición de la DM⁵. Las definiciones actuales mantienen una visión glucocéntrica en el establecimiento de su diagnóstico⁶. Sin embargo, los estudios que han evaluado la relación entre el control de la HbA1c y la mortalidad han demostrado un escaso poder de reducción de riesgo al llevar la concentración de glucosa a la euglucemia (ACCORD) o cerca de ella (VADT, ADVANCE).

1- TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

El estudio “Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes” (ACCORD)⁷, fue un estudio diseñado para determinar si retornar a la euglucemia (HbA1c <6% grupo de tratamiento intensivo) pacientes con DM2 y con ECV o factores asociados, en comparación con un grupo de tratamiento estándar (HbA1c 7% - 7,9%), revierte los efectos observados en estudios epidemiológicos, en los que a mayor concentración de HbA1c mayor riesgo de mortalidad. La investigación fue detenida prematuramente debido a un incremento en la mortalidad (20%) observada en el grupo de tratamiento intensivo. Además, los pacientes de este grupo tuvieron de forma más frecuente aumento de peso mayor a 10 kg, eventos de hipoglucemia y retención de líquido.

El estudio “Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation” (ADVANCE)⁸, fue un estudio diseñado para evaluar el efecto del control de la glucemia en eventos cardiovasculares mayores con la reducción de la HbA1c < 6,5%

como tratamiento intensivo versus tratamiento estándar, el grupo de tratamiento intensivo utilizó gliclazida de liberación controlada y otras drogas requeridas para alcanzar esta meta de HbA1c; el resultado fue una reducción de la incidencia y la progresión de la nefropatía (21%) en el grupo de control intensivo. No se observó diferencia significativa en la presencia de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular o por mortalidad por cualquier causa.

El estudio “Veterans Affairs Diabetes Trial” (VADT)⁹ fue diseñado para evaluar aspectos similares al estudio ACCORD y ADVANCE, sin embargo, este estudio contó con las particularidades de ser una población predominantemente masculina (97%), con concentración elevada de HbA1c (9,4%) y larga duración de la DM2 (11,5 años). El grupo de tratamiento intensivo alcanzó una HbA1c de 6,9% y el grupo de tratamiento estándar HbA1c 8,4%. No se observó diferencia significativa en mortalidad ni eventos cardiovasculares entre ambos grupos, y de igual forma no se observaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones microvasculares.

Previamente, el estudio “United Kingdom Prospective Diabetes Study”(UKPDS) demostró que un manejo estricto de glucemia favorece una reducción de las complicaciones microvasculares¹⁰, y beneficios en complicaciones macrovasculares y mortalidad a largo plazo¹¹. Este estudio se caracterizó por contar con una población más joven y con corta duración de la DM en comparación con la población de los estudios nombrados previamente.

Un reciente metanálisis¹² estudió la relación entre control de HbA1c y complicaciones de la DM. Para ello, se analizaron 14 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron 28614 participantes con DM2 (15269 tratamiento intensivo y 13345 tratamiento estándar), demostrando que el control estricto de la glucemia no afectó el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas incluyendo la mortalidad cardiovascular; sin embargo, se observó una reducción del 15% en la aparición de infarto agudo del miocardio no fatal. Además, el control intensivo de la glucemia demostró una reducción en la aparición de complicaciones mi-

crovasculares cuando se analizó de forma compuesta, y al ser analizado por separado se evidenció una reducción del 20% en la aparición de retinopatía y una reducción no significativa del 17% de nefropatía. El grupo de control intensivo cursó con un mayor riesgo de hipoglucemia, el cual es reconocido como un evento adverso que aumenta la mortalidad cardiovascular¹³.

Un estudio retrospectivo, que incluyó más de 47000 pacientes diabéticos, de la “Base de Datos de la Práctica de Investigación General del Reino Unido”, demostró una forma en J entre la relación del valor de HbA1c y la mortalidad luego de iniciado el tratamiento. Los paciente con HbA1c en 7,5% presentaron menor mortalidad general y menor número de eventos cardiovasculares, cuando se comparo con valores más bajos y más altos de HbA1c. Valores más bajos (6,4%; 6,1 – 6,6%) incrementaron la mortalidad y los eventos cardiovasculares en 52%, y valores más elevados (10,5%; 10,1 – 11,2) incrementaron estos eventos en 79%. La forma J entre la relación de HbA1c y mortalidad expuesta en este estudio reiteran de alguna manera los hallazgos reportados por el estudio ACCORD.

Recientemente fue presentado el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with a Initial Glargine Intervention)¹⁴, el cual incorporó 12537 individuos de 50 o más años de edad, con elevación de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o reciente DM2, en asociación con otros factores de riesgo, para recibir insulina glargina (meta $\leq 95\text{mg/dL}$) vs cuidado estándar. El estudio fue realizado con un diseño factorial de 2 x 2 para además evaluar el uso de ácidos grasos n-3 vs placebo. Luego de una media de seguimiento de 6,2 años, no se observó diferencia significativa en eventos macrovasculares, ni microvasculares, con el uso de insulina glargina vs cuidado estándar, demostrando que el tratamiento temprano con insulina glargina, incluso en etapa de prediabetes, no agrega un beneficio cardiovascular mayor al tratamiento convencional. Interesantemente, a pesar que el tratamiento con insulina glargina se asoció con aumento de peso y mayores eventos de hipoglucemia, no condujo un aumento en el número de eventos cardiovasculares. El estudio afianza la seguridad cardiovascular y ausencia de

riesgo de cáncer con el uso de insulina glargina que había sido insinuado en algunos estudios epidemiológicos^{15,16}.

Hasta este entonces, la mayoría de los estudios se orientaban con comparar intervenciones farmacológicas intensivas versus menos estrictas, sin que se encuentre un efecto cardiovascular beneficioso. El Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) es el primer estudio prospectivo aleatorio, controlado, diseñado para evaluar si los cambios intensivos de estilo de vida que generen pérdida de peso en individuos con DM2 reducen los eventos cardiovasculares. El estudio incorporó 5145 personas, con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, que de forma aleatoria fueron asignadas para intervención intensiva de estilo de vida versus un programa general de apoyo en DM. Ambos grupos recibieron cuidados médicos rutinarios. El estudio fue detenido prematuramente en septiembre de 2012 por la NIH (National Institutes of Health), debido a que la intervención intensiva no redujo la aparición de eventos cardiovasculares. Resultado que se observó a pesar de que el grupo de intervención intensiva redujo notoriamente de peso, 8% de su peso inicial en el primer año y 5% a los 4 años, así como, el grupo de tratamiento intensivo también reportó mayor nivel de actividad física, mejoró la apnea obstructiva del sueño, menor uso de medicamentos y mejor calidad de vida. Se espera la publicación de este artículo^{3,17}.

Hasta ahora, los mayores beneficios en la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares se lograron alcanzar con un manejo conjunto de la hiperglucemia, la presión arterial y el colesterol LDL. En el estudio STENO-2¹⁸ se evaluaron 160 pacientes con DM2 y microalbuminuria persistente para recibir tratamiento intensivo versus tratamiento estándar. Luego de 13,3 años (7,8 años de intervención multifactorial y 5,5 años adicionales de seguimiento) se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte de cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el de tratamiento estándar (hazard ratio [HR] 0,54; 95% intervalo de confianza [IC], 0,32 a 0,89; $p = 0,02$).

El riesgo de muerte de causa cardiovascular también fue mucho menor en el grupo de

tratamiento intensivo (HR 0,43; 95% IC 0,19 a 0,94; $p = 0,04$). Las diferencias se fundamentaron en un mejor control de las diversas variables al final de la intervención: presión arterial sistólica: 131 ± 13 mmHg intensivo vs 146 ± 18 mmHg convencional; presión arterial diastólica: 73 ± 11 mmHg intensivo vs 78 ± 10 mmHg convencional; HbA1c $7,9 \pm 1,2\%$ intensivo vs $9 \pm 1,8\%$ convencional; colesterol LDL: 83 ± 30 mg/dL intensivo vs 126 ± 36 mg/dL convencional.

2- TRASTORNOS PREVIOS A LA HIPERGLUCEMIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La hiperglucemia refleja un trastorno metabólico avanzado en el que su control a la normoglucemia no condiciona un punto de retorno claro en la reducción de riesgo cardiovascular¹⁹; de forma similar, estados de hiperglucemia que anteceden a los diagnósticos existentes de DM, conocidos como prediabetes, también han demostrado ser un factor que aumenta el riesgo de ECV²⁰.

Posiblemente, el diagnóstico y manejo en etapas más tempranas a la hiperglucemia permitan prevenir la ECV. Es bien conocido como la resistencia a la insulina precede la aparición de la hiperglucemia, y este fenómeno ha demostrado ser un elemento que incrementa la mortalidad cardiovascular de forma independiente²¹; sin embargo, la detección de resistencia insulínica es un factor que no ha logrado ser establecido con claridad. Una de las herramientas más utilizadas ha sido el HOMA, el cual es uno de los marcadores surrogados más importantes para la medición de resistencia a la insulina²², cuya utilidad se establece en estudios poblacionales que se elaboran en un sólo laboratorio y permite establecer percentiles comparativos dentro de la misma población donde se elaboró el estudio, lo cual limita notoriamente su utilidad clínica individual²³.

Además, para la fecha, en contraste a la medición de la concentración de lípidos y lipoproteínas, no ha habido un intento por estandarizar los ensayos para evaluar las concentraciones de insulina, planteándose que la medición de los lípidos pudiera ayudar a los clínicos a identificar individuos que no sólo cursen con resistencia a la insulina,

sino además, a individuos con dislipidemias características de sujetos con resistencia a la insulina²⁴. La presencia de triglicéridos (TG) elevados, baja concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, son las alteraciones lipídicas características de los pacientes con resistencia a la insulina. Se ha demostrado que un cociente TG/HDL $> 3,5$ es un excelente predictor de sujetos con resistencia a la insulina, con una sensibilidad y especificidad comparable con la definición de síndrome metabólico (SMet) propuesta por el ATPIII²⁵, sin embargo, se han observado variaciones significativas en el poder de detección de resistencia a la insulina en distintas razas, sugiriendo que este punto de corte tal vez no sea aplicable en todas las poblaciones²⁴.

A pesar de esto, pocos individuos ($\leq 10\%$) con altos valores de colesterol HDL o bajos valores de TG son insulino resistentes; igualmente, es rara la presencia de resistencia a la insulina en ausencia de dislipidemias²³.

El SMet, establecido por los criterios de la Asociación Americana del Corazón, la Federación Internacional de Diabetes, y más recientemente un Consenso Conjunto de organizaciones²⁶, se establece como una herramienta de gran utilidad clínica y epidemiológica para el reconocimiento de pacientes con riesgo para ECV y DM2.

Esta definición ofrece grandes ventajas clínicas debido a que sus criterios diagnósticos están fundamentados en herramientas comúnmente utilizadas y de bajo costo; sin embargo, erróneamente se ha establecido una analogía entre SMet y resistencia a la insulina, a pesar de que desde sus orígenes la resistencia insulínica se plantea como un desorden asociado al SMet y no como el elemento fisiopatológico que lo sustenta²³.

Se destaca que existe una asociación significativa entre SMet y resistencia a la insulina ($p < 0,001$), aunque el SMet tiene una baja sensibilidad (46%) y un bajo valor predictivo positivo (76%) para detectar sujetos con resistencia a la insulina²⁷.

CONCLUSIONES:

La principal causa de muerte y complicaciones

en pacientes con DM2 es la ECV. Más del 60% de todos los pacientes con DM2 mueren por esta causa, y un porcentaje mayor tienen serias complicaciones que ocasionan grandes costos para los pacientes, sus familias y la sociedad²⁸. En base a lo observado en los estudios VATD, ACCORD y ADVANCE, se puede concluir que el tratamiento intensivo de la glucemia no reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y factores de riesgo asociados, de hecho, se plantea la posibilidad de un efecto en J, en donde la normogluemia o valores cercanos a ésta incrementan la mortalidad. Desafortunadamente, estos estudios no evalúan estrategias en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, sólo el UKPDS resalta un discreto beneficio cardiovascular a largo plazo en pacientes con corta duración de la DM, sugiriendo que el tratamiento intensivo pueda ser beneficioso en este grupo. EL estudio ORIGIN demostró que el manejo con insulina glargina en comparación con tratamiento estándar no adiciona un beneficio cardiovascular, ni tampoco lo empeora, a pesar del aumento de peso y eventos de hipogluemia que adiciona este medicamento. El estudio Look AHEAD demostró que los programas intensivos en la reducción de peso en pacientes con DM2 generan grandes beneficios en la calidad de vida del paciente, sin que tenga un impacto en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

El beneficio del tratamiento de la hipergluemia se manifiesta predominantemente en la reducción de las complicaciones microvasculares, hecho que plantea cierta lógica, debido a que los valores de corte establecidos en el diagnóstico de DM se encuentran fundamentados en la aparición de enfermedad microvascular, como es la retinopatía diabética.

El manejo actual del paciente diabético requiere un control individualizado de la hipergluemia que permita reducir las complicaciones microvasculares y un enfoque completamente enlazado al adecuado control de la hipertensión y la hipercolesterolemia para reducir el riesgo de ECV, evitando caer en una visión netamente glucocéntrica.

Posiblemente, la detección de resistencia a la insulina en etapas tempranas sea una opción a futuro que permita la reducción de ECV, sin em-

bargo, para el momento no se cuenta con una herramienta adecuada para el diagnóstico precoz de este trastorno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang Y-H, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet* 2011;378:31-40.
3. Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot J-M, Ferreira SRG, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P. Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:227-233.
4. Reaven GM. Insulin resistance: from bit player to centre stage. *CMAJ* 2011;183:536-537.
5. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008;51:1781-1789.
6. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.

10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UK-PDS 33). *The Lancet* 1998;352:837- 853.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
12. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343.
13. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:353-363.
14. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
15. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-1708.
16. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-1317.
17. National Institutes of Health (NIH). Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. The Look AHEAD (Action for Health in Diabetes). Artículo en prensa. Publicado el 19 de octubre de 2012. Revisado el 2 de enero de 2013 en: <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>.
18. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
19. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:7-22.
20. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-1317.
21. Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP, Massaro JM, Vasan RS. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1208-1214.
22. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333-339.
23. Reaven G. Wanted! A Standardized Measurement of Plasma Insulin Concentration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011;31:954-955.
24. Li C, Ford E, Meng Y, Mokdad A, Reaven G. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4.
25. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640 - 1645.
27. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-1200.
28. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544-1550.

TRABAJOS ORIGINALES

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS QUE ESTIMAN ADIPOSIDAD COMO PREDICTORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON EXCESO DE PESO.

Yubire Barrios^{1,2}, Diamela Carías³, Armando Sánchez Jaeger¹, María Adela Barón¹, Sonia Curiel², Mariángel Fernández².

¹Instituto de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), ²Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, ³Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 9-17

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuales de las variables o índices antropométricos que estiman adiposidad, son predictores de resistencia a la insulina (RI) en mujeres posmenopáusicas venezolanas con exceso de peso.

Métodos: Se estudiaron 67 mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas con un año de amenorrea o más, con edades comprendidas entre 45 y 65 años, y con exceso de peso (sobrepeso u obesidad), de acuerdo a los valores del índice de masa corporal (IMC). Se midieron las siguientes variables antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura (CCi), circunferencia de cadera (CCa), circunferencia media del brazo izquierdo (CBI), pliegue tricípital (PTRIC), pliegue subescapular (PSE) y porcentaje de grasa corporal (%GC). Se calculó el IMC y el índice cintura/cadera (ICC). Se determinaron los niveles séricos de glucosa, insulina y estradiol, y la RI se midió a través del índice HOMA (homeostasis model assessment).

Resultados: Casi la totalidad de las mujeres evaluadas (98,5%) presentaron valores elevados para la CCi, mientras que cerca del 50% de las mismas mostró RI y valores altos para el %GC. Los valores medios para las variables e índices antropométricos evaluados, fueron mayores en las mujeres con RI, con diferencias significativas ($p < 0,05$) para el IMC, la CBI, el CCi y el ICC. Según las Curvas ROC, los puntos de corte para el IMC y la CCi fueron 25,43 kg/m² y 84 cm respectivamente; dichos valores predicen en un 97,4% la RI en las mujeres estudiadas.

Conclusión: Un porcentaje elevado de las mujeres posmenopáusicas evaluadas, presentaron una distribución central de la grasa corporal y resistencia a la insulina. El IMC y la CCi fueron las medidas antropométricas con la más alta capacidad predictiva para RI.

Palabras Clave: Variables antropométricas. resistencia a la insulina. adiposidad. posmenopausia.

ABSTRACT

Objective: To identify which of the anthropometric variables for estimating adiposity, are predictors of insulin resistance (IR) in postmenopausal Venezuelan women with overweight.

Methods: A sample of 67 apparently healthy postmenopausal women aged between 45 and 65, with one year or more since amenorrhea, and with overweight according to the values of body mass index (BMI), was studied. The following anthropometric measurements were determined: weight, height, waist circumference (WC), hip circumference (HC), left upper arm circumference (LUAC), triceps skinfold (TSF), subscapular (TS) and percentage of body fat (% BF). The body mass index (BMI) and waist/hip index (W/H) were calculated. Serum glucose, insulin and estradiol were determined, and the IR was measured by HOMA (homeostasis model assessment).

Results: Almost all women screened (98.5%) presented high values for WC, while about 50% of them showed RI and high values of % BF. Mean values for anthropometric variables and indices evaluated were higher for women with insulin resistance, with significant differences ($p < 0.05$) for BMI, the LUAC, the WC and the W/H. According to ROC curves, the cutoff points for BMI and WC were 25.43 kg/m² and 84 cm respectively, these

Artículo recibido en: Septiembre 2012 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2012

Dirigir correspondencia a: Profesora Yubire Barrios; Email: ybarrios1@gmail.com.

values predict a 97.4% IR in the women studied.

Conclusions: A high percentage of the postmenopausal women studied, showed a central distribution of body fat and insulin resistance. The anthropometric measures with the highest predictive power for IR were BMI and WC.

Key words: Anthropometric variables, insulin resistance, adiposity, postmenopause.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la obesidad es considerada una pandemia global y un importante problema de Salud Pública a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia y a las complicaciones metabólicas asociadas, cuyas consecuencias repercuten en la esperanza de vida^{1,2}. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, 1500 millones de adultos se encuentran en sobrepeso y dentro de este grupo más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres presentan obesidad.

Entre los grupos poblacionales más vulnerables en la edad adulta se encuentran las mujeres posmenopáusicas, etapa donde se favorece la ganancia de peso y la obesidad abdominal⁴, condición asociada con la resistencia a la insulina (RI), la hiperinsulinemia compensadora y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), independientemente del contenido de grasa corporal⁵.

En estudios epidemiológicos y de investigación, algunas variables antropométricas que estiman obesidad, se han evaluado como posibles predictores de RI, entre estas, el índice de masa corporal (IMC), las medidas de circunferencia de cintura (CCi), cadera (CCa) y brazo (CB), y el porcentaje de grasa corporal (%GC)⁶⁻⁹. Sin embargo, en la literatura actual, no existe aún un consenso definitivo sobre el mejor método antropométrico predictor de RI en adultos.

El estudio realizado en España por Molist y cols.¹⁰, mostró que el IMC y la CCi eran buenos predictores de RI, mientras que el índice cintura/cadera (ICC) y los pliegues cutáneos no aportaron información con respecto a su relación con esta condición. Por otra parte, Gómez-García y cols.⁶, en adultos de ambos sexos, encontraron que además del IMC, el pliegue bicipital y la CB eran buenos predictores de RI, no ocurriendo lo mismo para la CCi.

El objetivo de esta investigación fue determinar cuales de las variables o índices antropométricos que estiman adiposidad, son los mejores predictores de RI en mujeres posmenopáusicas con exceso de peso (sobrepeso u obesidad), que asistieron a la consulta de Evaluación Nutricional de la Mujer Menopáusica del Instituto de Investigación en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), durante el período mayo-julio 2011.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación realizada fue de tipo descriptivo-correlacional, de corte transversal y de campo. La población estuvo conformada por todas las mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas, que asistieron a la consulta de Evaluación Nutricional de la Mujer Menopáusica del INVESNUT-UC, durante el período mayo-julio 2011. La muestra fue de tipo intencional, no probabilística, conformada por sesenta y siete (67) mujeres con un año de amenorrea o más, con edades comprendidas entre 45 y 65 años, y con exceso de peso (sobrepeso u obesidad), de acuerdo a los valores del índice de masa corporal (IMC). Se excluyeron aquellas mujeres diabéticas o con otra enfermedad crónica y aquellas que estuviesen recibiendo la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el momento del estudio. La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según el Código de Bioética y Bioseguridad del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias (FONACIT)¹¹, y se contó con el consentimiento escrito de cada una de las participantes.

Se midió el peso en bata y sin zapatos, en una balanza electrónica (marca SECA) previamente calibrada. Para la talla se utilizó el estadiómetro, modelo Holtain Ltd. A partir de los datos de peso y talla, se calculó el IMC, mediante la fórmula: peso/talla² (kg/m²). Se consideraron con exceso

de peso, las mujeres que presentaron sobrepeso (IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m²) y aquellas con obesidad (IMC > 30 kg/m²), de acuerdo a los valores de referencia propuestos por la Organización Mundial de la Salud³. Las medidas de circunferencia media del brazo izquierdo (CBI) (entre el acromion y olecranon), de cintura (CCi) (punto medio entre la cresta iliaca y el último arco costal), y de cadera (CCa) (por la región más saliente de los glúteos), se obtuvieron mediante el uso de una cinta métrica.

Se calculó el índice cintura/cadera (ICC) a partir de las medidas de circunferencia de cintura y cadera respectivamente. El valor de referencia para definir obesidad abdominal según CCi fue mayor o igual a 80 cm¹². A partir de los valores obtenidos mediante el uso de un calibrador marca Lange de los pliegues cutáneos tricipital (PTRIC) y subescapular (PSE) respectivamente, se calculó la densidad corporal según la edad, por medio de las ecuaciones propuestas por Durnin y Womersly¹³ en mujeres, lo cual permitió finalmente obtener el porcentaje de grasa corporal (% GC) según la ecuación de Siri¹⁴: $[(4,95/\text{densidad corporal})-4,5] \times 100$. Se consideró una baja grasa corporal cuando los valores se encontraron por debajo del percentil 15,0; valores adecuados, entre los percentiles 15,1 al 75,0 y valores elevados, aquellos por encima del percentil 75,1¹⁵.

Se extrajeron muestras de sangre previo ayuno de 12 horas, las cuales se colocaron en tubos estériles y sin anticoagulante, que fueron debidamente rotulados y centrifugados durante 10 minutos a 7600 x g, para la obtención del suero libre de hemólisis. Se determinó glicemia, utilizando el método enzimático colorimétrico de la marca comercial “Wiener Laboratorio”, mientras que la insulina y el estradiol se determinaron mediante el método ELISA de la marca comercial “DRG Diagnostic”. El valor de referencia para definir hiperglicemia fue un valor de glicemia mayor o igual a 100 mg/dL¹⁶ y para complementar el diagnóstico posmenopáusico se consideraron valores de estradiol inferiores a 39,5 pg/mL¹⁷. La resistencia a la insulina se estimó a través del índice del modelo de homeostasis (HOMA), a partir de la siguiente ecuación:

$[\text{glucosa (mg/dL)}/18 \times \text{insulina (mUI/mL)}/22,5]$ ¹⁸. El valor de referencia utilizado para diagnosticar RI en esta población fue mayor o igual a 2,5¹⁹.

Para el procesamiento de los datos, se utilizó el paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 19. Se calcularon la media (\bar{X}), desviación estándar (DE), y valores máximos y mínimos. La normalidad de las variables cuantitativas fue estudiada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se clasificó a las mujeres posmenopáusicas en dos grupos: resistentes y no resistentes a la insulina según el índice HOMA. Se aplicó el estadístico de contraste respectivo: t de student, para las variables que cumplían la distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney, para las que no cumplían con esta distribución, lo que permitió comparar los promedios de las diferentes variables entre ambos grupos. Con el fin de determinar la capacidad predictiva de los parámetros antropométricos para el diagnóstico de RI, se empleó la curva operador receptor (ROC-receiver operating curve) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La exactitud de la prueba fue determinada mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC), de acuerdo a los criterios de Swets²⁰. Finalmente, para correlacionar todos los parámetros antropométricos, se aplicó la prueba de correlación de Pearson. El criterio de significación utilizado en todos los análisis fue menor al 5% de error ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La edad promedio de la muestra (n=67), fue de 55,28 ± 5,59 años. En la Tabla I se muestran los estadísticos descriptivos de las variables antropométricas y bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas de la muestra de estudio. En promedio, presentaron un valor elevado de IMC, indicativo de obesidad, así como también un valor promedio alto para la CCi, lo que refleja una distribución de grasa corporal de tipo central (androide). Cabe destacar, que el 98,5% de las mujeres, presentó valores para la CCi ≥ 80 cm. Los resultados obtenidos para el porcentaje de grasa corporal, mostraron un valor promedio de 40% para el grupo de mujeres evaluadas, encontrándose que la mayoría de las participantes

(58%), presentó un elevado porcentaje de grasa corporal.

Con respecto a las variables bioquímicas, se observaron valores promedios dentro del rango de referencia, para la glicemia e insulina, y altos para el índice HOMA. Un porcentaje considerable (49,3%) de las mujeres evaluadas, presentó RI.

(ABC) de los parámetros antropométricos para el diagnóstico de RI en mujeres posmenopáusicas con exceso de peso. Los más altos valores de ABC corresponden a las variables IMC y CCi (> 0,7). Esto indica que los parámetros señalados son capaces de predecir RI en las mujeres posmenopáusicas evaluadas. Con respecto a las otras variables (CB, PSE, PTRIC, CCa, ICC y %

Tabla I. Estadísticos descriptivos de las variables antropométricas y bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso.

Parámetros	\bar{x} ± DE	Rangos	
		Mínimo	Máximo
Peso (kg)	75,03 ± 11,52	55,35	114,55
Talla (m)	1,57 ± 0,05	1,47	1,68
IMC (kg/m ²)	30,55 ± 4,85	25,05	47,68
CB (cm)	34 ± 3,84	27	50
PTRIC (mm)	30 ± 6,18	16	50
PSE (mm)	33 ± 5,79	18	46
GC (%)	40 ± 2,76	34	47
CCi (cm)	97 ± 10,53	79	133
CCa (cm)	112 ± 10,59	95	140
ICC	0,87 ± 0,05	0,71	0,99
Glicemia (mg/dL)	87 ± 13,56	57	125
Insulina (mUI/mL)	13,01 ± 9,28	1,99	39,53
Índice HOMA	2,90 ± 2,33	0,38	11,37
Estradiol (pg/mL)	6,05 ± 5,38	2,88	36,31

Valores expresados en \bar{x} media y DE: desviación estándar n= 67

IMC: índice de masa corporal, CB: circunferencia media de brazo, PTRIC: pliegue de tríceps, PSE: pliegue subescapular, %GC: porcentaje de grasa corporal, CCi: circunferencia de cintura, CCa: circunferencia de cadera, ICC: índice cintura/cadera, HOMA: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

En la Tabla II, se muestran los estadísticos descriptivos de las variables antropométricas de las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso, según el diagnóstico para RI. Se observa que los promedios más altos de IMC, CBI, PTRIC, PSE, %GC, CCi, CCa e ICC corresponden al grupo de mujeres con RI, con diferencias estadísticamente significativas para las variables IMC, CBI, CCi y CCa (p <0,05).

En la Tabla III, se presenta el área bajo la curva

GC), los valores del área bajo la curva muestran baja exactitud (< 0,7), y por tanto, baja capacidad para distinguir entre mujeres posmenopáusicas resistentes y no resistentes a la insulina.

En la Tabla IV se muestran los puntos de corte obtenidos a partir de las ROC de las variables IMC y CCi que predicen RI, los cuales fueron seleccionados considerando una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%. Se observa que un IMC \geq 25,43 kg/m² y una CCi mayor a 84 cm, predicen en un 97% la RI.

Tabla II. Variables antropométricas de las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso, según el diagnóstico de RI.

Parámetros	Grupo RI n=33	Grupo no RI n=34	p
IMC (kg/m ²)	30,58 (25-48) ²	27,57 (25-39) ²	0,002*
CBI (cm)	35 (30-50) ²	32 (27-39) ²	0,013*
PTRIC (mm)	31±6,06 ¹	28±6,04 ¹	0,807
PSE (mm)	35±5,34 ¹	31±5,68 ¹	0,709
% GC	41±2,57 ¹	39±2,70 ¹	0,550
CCi (cm)	99 (81-133) ²	93 (79-117) ²	0,001*
CCa (cm)	111 (95-140) ²	107 (96-140) ²	0,009*
ICC	0,88 (0,76-0,96) ²	0,86 (0,71-0,99) ²	0,073

Datos obtenidos de la investigación. ¹ X ± DE. ² mediana, rango en paréntesis. IMC: índice de masa corporal, CB: circunferencia media de brazo, PTRIC: pliegue de tríceps, PSE: pliegue subescapular, % GC: porcentaje de grasa corporal, CCi: circunferencia de cintura, CCa: circunferencia de cadera, ICC: índice cintura cadera. *U de Mann-Whitney U, significativo.

Tabla III. Área bajo la curva (ABC) de las variables antropométricas para el diagnóstico de RI de mujeres posmenopáusicas con exceso de peso.

Medidas	ABC	Significancia Asintótica	95% IC
IMC	0,721	0,002	0,598-0,844
CBI	0,676	0,013	0,546-0,806
PTRIC	0,630	0,067	0,497-0,764
PSE	0,677	0,013	0,549-0,805
GC	0,671	0,016	0,542-0,800
CCi	0,742	0,001	0,622-0,861
CCa	0,684	0,009	0,492-0,762
ICC	0,627	0,074	0,492-0,762

IMC: índice de masa corporal, CB: circunferencia media de brazo izquierdo, PTRIC: pliegue de tríceps, PSE: pliegue subescapular, GC: Grasa Corporal, CCi: circunferencia de cintura, CCa: circunferencia de cadera, ICC: índice cintura cadera. ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza. Receiver operating curves (ROC).

Tabla IV. Puntos de cortes para las variables antropométricas que predicen RI en las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso.

Medidas	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IMC	25,43	0,970	0,912
CCi	84,00	0,970	0,912

IMC: índice de masa corporal, CCi: circunferencia de cintura.

Finalmente, se observaron correlaciones positivas y significativas entre el índice HOMA y las variables antropométricas: IMC ($r=0,521$; $p=0,00$), PTRIC ($r=0,353$; $p=0,03$), PSE ($r=0,373$; $p=0,02$), %GC ($r=0,401$; $p=0,01$), CCi ($r=0,534$; $p=0,000$), CCa ($r=0,427$; $p=0,00$), ICC ($r=0,258$; $p=0,035$); mostrando que los mayores valores de las variables e índices antropométricos que estiman adiposidad, se asociaron con valores mayores del índice HOMA.

DISCUSIÓN

Durante el proceso de envejecimiento se presentan cambios en la composición corporal; la masa muscular y ósea disminuyen, y la masa grasa aumenta con la progresiva reducción del tejido adiposo subcutáneo y el significativo aumento de la grasa visceral abdominal, los cuales se hacen más evidentes en la mujer adulta a partir de la menopausia²¹⁻²³. Sin embargo, el aumento de peso, de los pliegues cutáneos, del % GC y del ICC, son otros de los cambios antropométricos que suelen observarse en la mujer durante esta etapa⁴. Debido a la estrecha asociación entre adiposidad y RI, la presente investigación evaluó cuáles de las variables e índices antropométricos que estiman adiposidad, son los mejores predictores de RI, en un grupo de mujeres posmenopáusicas con exceso de peso.

El cambio más relevante en la composición corporal asociado a la obesidad, corresponde al aumento de peso. Se han reportado aumentos significativos del IMC, con cambios en el porcentaje y en la distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, favoreciéndose específicamente la distribución de tipo androide^{4,24,25}. Los resultados de este estudio, muestran que en promedio, las mujeres evaluadas presentaron un elevado IMC, así como de la CCi. En concordancia con esto, más de la mitad de las participantes del estudio, mostró un elevado porcentaje de grasa corporal. Estos resultados son similares a los descritos por numerosos investigadores en mujeres posmenopáusicas^{26,27}.

La obesidad y la RI, son trastornos metabólicos que tienen fuerte asociación con la composición corporal. En la presente investigación, se

encontró que los valores más elevados del IMC, de los pliegues cutáneos y de las circunferencias respectivas, lo presentaron aquellas mujeres con RI. Adicionalmente, se obtuvieron correlaciones significativas entre las variables e índices antropométricos que estiman adiposidad y el índice HOMA. Por otra parte, se encontraron valores estadísticamente mayores en las variables IMC, CBI, CCi y ICC para las mujeres resistentes a la insulina, en relación a las no resistentes a la insulina. Finalmente, el IMC y la CCi demostraron ser los mejores predictores de RI en las mujeres evaluadas, mientras que las medidas de los pliegues cutáneos y de circunferencia de brazo, no aportaron información complementaria en este estudio.

La capacidad predictiva del IMC para RI, es similar a la reportada por otros investigadores en adultos^{9,10}; y en cuanto a la CCi, los resultados de diferentes estudios soportan este hallazgo, tanto en adultos de uno u otro sexo^{9,10,28}, como en mujeres posmenopáusicas específicamente²⁹. Bays y cols.³⁰, señalan que el aumento de grasa corporal, se asocia con enfermedades metabólicas; sin embargo, no todos los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen estas complicaciones y viceversa. Por otra parte, un estudio realizado en mujeres norteamericanas (Nurses' HealthStudy), demostró que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, se incrementa de manera lineal con la CCi³¹. Los lineamientos internacionales^{32,33} recomiendan la medición de la CCi, para valorar las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, siendo esta medida una herramienta económica y además sencilla para evaluar la grasa intra-abdominal.

La selección del punto de corte para identificar riesgo, involucra un equilibrio entre la sensibilidad y especificidad de la variable antropométrica. En la presente investigación, el punto de corte para el IMC fue de $25,43 \text{ kg/m}^2$, lo cual permite identificar el 97% de los casos con RI. Este resultado coincide con el rango indicativo de sobrepeso, según lo establecido por la OMS³. Con respecto al uso del IMC para evaluar obesidad, el mismo presenta limitaciones, ya que este indicador no es capaz de diferenciar entre masa grasa y masa libre de grasa, sin embargo, resultó ser un buen

predictor de RI en las mujeres posmenopáusicas evaluadas en este estudio, resultado similar al reportado por Gómez-García y cols.⁶, en adultos. Por otra parte, Molist-Brunet y cols.¹⁰ mostraron de manera similar, utilizando las ROC, una buena capacidad predictiva del IMC para RI en mujeres, pero el punto de corte fue superior ($> 34 \text{ kg/m}^2$) al obtenido en esta investigación.

En relación al punto de corte seleccionado para la CCI, el valor predictivo para RI fue de 84 cm. Este valor es superior al establecido para definir obesidad abdominal en mujeres latinas por la Federación Internacional de Diabetes (FID)¹², y al valor percentilar reportado en un estudio realizado en mujeres venezolanas³⁴. Sin embargo, es inferior al recomendado para definir obesidad abdominal por el ATP III³², y por un estudio en adultas latinas que incluyó mujeres venezolanas³³. Igualmente está por debajo del valor reportado para predecir resistencia a la insulina en mujeres adultas españolas¹⁰ y en mujeres africanas³⁵. Cabe señalar, que a pesar de que la asociación positiva entre la obesidad abdominal y la RI está bien establecida³⁶, son escasos los estudios reportados que muestran la capacidad predictiva de la CCI para RI en mujeres posmenopáusicas.

En este sentido, es posible que la diferencia encontrada entre el valor de la CCI para predecir resistencia a la insulina obtenido en la presente investigación, con el reportado en los estudios mencionados anteriormente, pueda estar relacionada con la edad de las participantes (todas mayores de 45 años, con una edad promedio de 55 años). Como ha sido señalado, hay una disminución en la sensibilidad a la insulina relacionada con la edad, que no solo está asociada al aumento en la grasa abdominal, sino también con el incremento en la producción de citocinas pro-inflamatorias que pueden interferir con la acción de la insulina. Estas últimas se derivan tanto de la acumulación de la grasa visceral asociada con el envejecimiento, como de la secreción de citocinas pro-inflamatorias por el aumento en el número de células senescentes³⁷. Adicionalmente, se ha reportado que el envejecimiento se relaciona con un incremento en la disfunción mitocondrial en varios tejidos, lo que pudiera incidir en la señalización de la insulina³⁸.

En este trabajo, el ICC mostró una baja capacidad predictiva de RI, a pesar de la correlación positiva y significativa encontrada entre este parámetro antropométrico y el índice HOMA. Investigadores han reportado al ICC como el mejor predictor de diabetes³⁹, pero estudios más recientes contradicen tal aseveración¹⁰.

En conclusión, las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso atendidas en la consulta de Evaluación Nutricional de la Mujer Menopáusica en el INVESNUT-UC, presentaron en su mayoría, distribución central de la grasa corporal y resistencia a la insulina. Para este grupo de mujeres, el IMC y la CCI son las medidas antropométricas con la más alta capacidad predictiva para RI. Los puntos de corte mayor a $25,45 \text{ kg/m}^2$ para IMC y mayor a 84 cm para CCI, predicen RI en un 97% de los casos.

Finalmente, se recomienda realizar otros estudios con un número mayor de mujeres posmenopáusicas, incluyendo mujeres normopeso; así como la evaluación de otros factores que afectan la sensibilidad a la insulina relacionados con la edad, que permitan confirmar los hallazgos obtenidos en este grupo poblacional de mujeres venezolanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Bellido D, de la Torre ML, Formiguera X, Moreno B. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. *Public Health Nutr* 2007; 10:1187-1193.
2. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufner-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, Barquera-Cervera S, Caballero-Romo Ade J, Orozco L, Velásquez-Fernández D, Rosas-Peralta M, Barriguete-Meléndez A, Zacarías-Castillo R, Sotelo-Morales J; Grupo académico para el estudio, la prevención y el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud, Hospitales Federales de Referencia y Hospitales de Alta Especialidad. Obesity and the metabolic syndrome as a public health problem: a reflection. *Salud Publica Mex* 2008; 50:530-547.
3. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y

- Sobrepeso. Nota descriptiva No. 311. Marzo 2011. [Accedido 2012 Marzo]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
4. Pavón de Paz I, Alameda Hernando C, Olivar Roldán J. Obesidad y Menopausia. *Nutr Hosp* 2006; 21:633-637.
 5. Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010; 13:203-209.
 6. Gómez-García A, Nieto-Alcantar E, Gómez-Alonso C, Figueroa-Nuñez B, Alvarez-Aguilar C. Anthropometric parameters as predictors of insulin resistance in overweight and obese adults. *Aten Primaria* 2010; 42:364-371.
 7. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ*. 2005; 330: 1363-1364.
 8. Ledoux S, Coupaye M, Essig M, Msika S, Roy C, Queguiner I, Clerici C, Larger E. Traditional anthropometric parameters still predict metabolic disorders in women with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1026-1032.
 9. Abbasi F, Malhotra D, Mathur A, Reaven GM, Molina CR. Body mass index and waist circumference associate to a comparable degree with insulin resistance and related metabolic abnormalities in South Asian women and men. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9:296-300.
 10. Molist-Brunet N, Jimeno-Mollet J, Franch-Nadal J. Correlación entre las diferentes medidas de obesidad y el grado de resistencia a la insulina. *Aten Primaria* 2006; 37:30-36.
 11. Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Código de Bioética y Bioseguridad. Revisión Caracas Venezuela 2008. [Accedido 2012 Marzo]. Disponible en <http://www.fonacit.gob.ve/bioetica.asp>.
 12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
 13. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32:77-97.
 14. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. En: Brozek J, Henschel A eds. *Techniques for measuring body composition*. Washington DC: National Academy of Sciences. Natural Resourcer Council, 1961: 223-244.
 15. Frisancho R. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. Ann Arbor. The University of Michigan Press. 1990.
 16. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
 17. Zavalza AB, Grover FP, Mora JM, Centeno ML, Anaya RP. No association between insulin sensitivity and serum lipid levels in postmenopausal women *Rev Med Chil* 2007; 135:613-619.
 18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 19. Maldonado JA, Sánchez T, Ortiz MJ, Gómez C, Álvarez C. Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas postmenopáusicas con y sin dislipidemias. *RevMexCardiol* 2010; 21: 3-8.
 20. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293.
 21. Zafon C. Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2007; 42: 302-311.
 22. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9:186-197.
 23. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? *Studies in women. Metabolism* 2008; 57:838-844.
 24. Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010; 13:203-209.
 25. Barrios Y, Díaz N, Meertens L, NaddafG, Solano L, Fernández M, Flores A, González M. Leptina sérica, Variables antropométricas que estiman adiposidad como predictores de (RI) en mujeres posmenopáusicas con exceso de peso.

- su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Nutr Hosp* 2010; 25:80-84.
26. Kosková I, Petrásek R, Vondra K, Skibová J. Weight, body composition and fat distribution changes of Czech women in the different reproductive phases: a longitudinal study. *Prague Med Rep* 2007; 108:226-242.
27. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28:426-434.
28. Stepien M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Misztal M, Kujawski K, Banach M, Rysz J. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Med SciMonit* 2011; 17: PR13-18.
29. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, VespoliHde L, Traiman P. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *GynecolEndocrinol* 2010; 26:16-22.
30. Bays HE, Chapman RH, Grandy S; SHIELD Investigators' Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61:737-747.
31. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurse's Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614- 619.
32. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
33. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez XE, Uriza F, Gómez AM, Ponte CI. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 243-247.
34. Pérez A, Herrera H, Hernández R, Hernández Y, Beltrán A, Ávila G. Waist circumference percentiles in Hispanics aged 18-102 years. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 2011; 6: e165-e170.
35. Sumner A, Sen S, Ricks M, Frempong B, Sebring N, Kushner H: Determining the waist circumference in african americans which best predicts insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 841-846.
36. Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Hosseinpanah F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 18. doi: 10.1186/1758-5996-3-18.
37. Sepe A, Tchkonja T, Thomou T, Zamboni M, Kirkland JL. Aging and regional differences in fat cell progenitors – a mini-review. *Gerontology* 2011; 57: 66–75.
38. Dirks AJ, Hofer T, Marzetti E, Pahor M, Leeuwenburgh C. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev* 2006; 5:179–195.
39. Sayeed MA, Mahtab H, Latif ZA, Khanam PA, Ahsan KA, Banu A, Azad Khan AK. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2003; 29:1-10.

TRABAJOS ESPECIALES

TERAPÉUTICA EN BOCIO MULTINODULAR (BMN).

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
*Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Maracelly Mederico, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Trabajo
Unidad de Endocrinología (ENDO-MER).*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 18-25

RESUMEN

La enfermedad tiroidea nodular benigna constituye un desorden tiroideo heterogéneo, el cual tiene una alta prevalencia en áreas con déficit de yodo. En países con estas características, la prevalencia de esta entidad alcanza el 30% de la población entre los 18 y 65 años, siendo más frecuente en el sexo femenino. Las características clínicas en un paciente con bocio multinodular (BMN) dependen del aumento del tamaño de la tiroides y la presencia de tirotoxicosis en el caso de BMN tóxico (BMNT). La evaluación clínica del tamaño, morfología y función de la glándula tiroides tiene baja sensibilidad, por lo que esto debe ser complementado con los parámetros de laboratorio como perfil tiroideo, estudio ecográfico que aporta información sobre tamaño, número de nódulos, características ecográficas de los mismos, así como, la posibilidad de realizar punción aspiración de los nódulos tiroideos sospechosos de malignidad. En ausencia de hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos de malignidad, la selección de la mejor opción terapéutica dependerá de diversos factores incluyendo tamaño y localización del bocio, la presencia y severidad de síntomas compresivos y la función tiroidea; por tanto el tratamiento del BMN sigue siendo controvertido en la actualidad. En pacientes asintomáticos, con bocio de pequeño tamaño y citología negativa se recomienda observación y seguimiento. Así mismo, existen otras alternativas de tratamiento tales como el yodo radiactivo y la resección quirúrgica de la glándula con distintas modalidades. En la presente revisión se hace un resumen de las generalidades sobre BMN, su abordaje diagnóstico así como las distintas opciones terapéuticas.

Palabras clave: Bocio. Nódulos tiroideos. Diagnóstico. Terapia con radioyodo.

ABSTRACT

Benign nodular thyroid disease constitutes a heterogeneous thyroid disorder, which is highly prevalent in iodine-deficient areas. In countries with these characteristics, the prevalence of this entity is 30% of the population between 18 and 65, being more common in females. Clinical features in a patient with multinodular goiter (MNG) can be attributed to thyroid enlargement and the presence of thyrotoxicosis in the case of toxic MNG (TMNG). Clinical evaluation of the size, morphology and function of the thyroid gland has a low sensitivity, so this should be supplemented with laboratory parameters such as thyroid profile, ultrasound examination that provides information on size, number of nodules, and other characteristics to decide the possibility of aspiration of thyroid nodules suspicious of malignancy. In the absence of clinical, ultrasound and cytological malignancy, selecting the best treatment option depends on several factors including size and location of the goiter, the presence and severity of compressive symptoms and thyroid function; therefore MNG treatment remains controversial today. In asymptomatic patients with a small goiter and negative cytology, a follow-up observation is recommended. Likewise, there are other treatment options such as radioactive iodine and surgical resection of the gland, with different modalities. The present review summarize the generalities on MNG, its diagnostic approach and the various treatment options.

Key words: Goiter. Thyroid nodules. Diagnosis. Radioactive iodine therapy.

El término bocio se refiere a un crecimiento anormal de la glándula tiroides que ocurre en 2 diferentes variantes: hipertrofia difusa y lesiones nodulares (multinodular o nódulo solitario)¹, siendo esta última, más frecuente en pacientes de mayor edad. El bocio multinodular (BMN) es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, donde el déficit de yodo

Artículo recibido en: Octubre 2012 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2012

Dirigir correspondencia a: Yorgi Rincón; Email: yorgi2000@hotmail.com

es la condición más importante². Baltisberger y cols. observaron que la corrección de la deficiencia de yodo puede disminuir la prevalencia de bocio multinodular no tóxico (BMNT) hasta en un 73%³. Otros factores involucrados en el desarrollo de esta patología incluyen el sexo femenino, la exposición a radiaciones y el hábito tabáquico, el cual debido al aumento de los niveles de tiocianato compete con la captación y organificación del yoduro a nivel de la tiroides⁴.

En áreas con suficiencia de yodo, se estima que 4 a 8% de la población general presentan nódulos palpables al examen físico, esta prevalencia aumenta cuando se emplea la ecografía del cuello como método diagnóstico (10-31%) y aún más elevada cuando se evalúan series de autopsias (50%)⁵. A diferencia de los nódulos solitarios, el BMN representa un grupo mixto de entidades nodulares, coexistiendo nódulos con diferentes grados de funcionabilidad. El balance de esto, determina el estatus clínico de un paciente en particular⁴.

Manifestaciones clínicas e historia natural

La presentación clínica del BMN depende de la localización, tamaño y función de la tiroides⁶. La tasa de crecimiento anual del bocio es de 0 a 20% y la incidencia de hipertiroidismo a los 5 años en estos pacientes es de alrededor de 10%^{2,7}; esta hiperfunción tiroidea se desarrolla de forma insidiosa y usualmente está precedida por un bocio eufuncionante de larga evolución. Se han descrito áreas autónomas en hasta un 40% de los bocios eutiroideos en zonas con déficit de Yodo⁴. Así mismo, se ha observado relación entre el tamaño de los nódulos y el desarrollo de hipertiroidismo, 20% más de riesgo de tener tirotoxicosis si los nódulos son mayores de 3 cm en contraposición con un 2-5% de riesgo si son menores de 2,5 cm⁸. Otras manifestaciones clínicas se relacionan con la compresión local (disfagia, tos o disnea) y deformidades cosméticas⁹.

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de una lesión tiroidea durante el examen clínico o ultrasonido trae consigo

una serie de preguntas en cuanto al manejo individual, más aún, cuando es detectada durante procedimientos imagenológicos por otras razones médicas (incidentalomas)¹⁰.

Las pautas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Europea de Tiroides (ETA) así como la del consenso venezolano de cáncer de tiroides muestran restricciones en la elección de las pruebas de laboratorio. La mayoría de los expertos, solicitan inicialmente niveles séricos de TSH como prueba inicial y sólo asociado a T₄L cuando existe fuerte sospecha de disfunción tiroidea^{11,12}; otros incluyen T₃L cuando se trata de un cuadro de hipertiroidismo leve en el que se encuentra un valor de TSH bajo con niveles de T₄L normal, pudiendo esto representar, un estado temprano de hipertiroidismo a T₃¹³. Los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-TG) son solicitados de forma rutinaria, ya que 10% de la población tiene resultados positivos, pudiendo coexistir la presencia de enfermedad autoinmune y BMN⁹. Los niveles de Tiroglobulina aunque se correlacionan con el tamaño del bocio, tienen poco o ningún valor diagnóstico por lo que no se evalúa de forma rutinaria. La calcitonina sérica sólo debe ser solicitada cuando exista historia familiar de cáncer medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o feocromocitoma¹⁴.

La evaluación de la glándula tiroides puede hacerse usando distintas técnicas imagenológicas. Estas incluyen la radiografía simple de cuello, la gammagrafía, el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear. Cada una de estas técnicas tienen sus ventajas y limitaciones y generalmente no hay indicaciones clínicas absolutas para realizar cualquiera de estos estudios en la mayoría de los pacientes¹⁵.

Actualmente, el ultrasonido de alta resolución es el método de elección para la evaluación de volumen y lesiones tiroideas. Los principales criterios a tomar en cuenta son: tamaño, patrón ecográfico, microcalcificaciones, delimitación y diferenciación sólido/quístico¹. Por otra parte, el ultrasonido doppler color evalúa la vascularidad de las lesiones nodulares, de gran ayuda para evaluar riesgo de malignidad, así, cuando el flujo es mayor en el interior del nódulo con respecto

al tejido tiroideo periférico es sugestivo de malignidad¹⁶. En nuestro Servicio se usa el sistema Thyroid Imaging and Data System (TIRADS), introducido en el 2009, el cual categoriza el riesgo de malignidad según las características ecográficas de los nódulos, estableciendo los grupos susceptibles que deben ser estudiados por citología, esto incluye: TIRADS 1: glándula tiroidea normal, TIRADS 2: condición benigna (0% malignidad), TIRADS 3: nódulos probablemente benignos (<5% malignidad), TIRADS 4: nódulos sospechosos (4a: 5-10% malignidad y 4b: 10-80%), TIRADS 5: nódulos probablemente malignos (malignidad > 80%) y TIRADS 6: nódulos con biopsia previa maligna. Los nódulos clasificados como TIRADS 4, 5 y 6 deben ser evaluados con citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)¹⁷.

Si bien la imagen ecográfica del BMN ayuda a distinguir entre lesiones benignas y malignas, estas características tienen un valor predictivo inconstante. La gran utilidad de la ecografía se basa en la posibilidad de toma de muestra para citopatología a través de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de aquellas lesiones sospechosas por ultrasonido⁶.

La tomografía computarizada o la resonancia magnética están asociadas a elevado costo y tiempo más largo de investigación, además, el uso rutinario de tomografía parece ser obsoleto debido a la alta exposición de radiaciones. Sin embargo, pudiera tener utilidad en el estudio de bocios subesternales¹⁸.

Gammagrafía tiroidea

En el presente tiene poca aplicación. Se recomienda su uso para determinar autonomía tiroidea focal, ante la sospecha de bocio intratorácico, así como para evaluar la captación del tejido tiroideo ante posibilidad de terapia metabólica con radioyodo^{9,19}.

Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción de la glándula tiroidea es el estándar de oro para el diagnóstico de las lesiones tiroideas

pues permite hacer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas; también pudiera realizarse a través de este método, una intervención terapéutica en caso del drenaje de quistes tiroideos⁶. Las muestras citológicas son típicamente clasificadas en negativas (benignas), sospechosa de neoplasia folicular, positiva (sospecha de malignidad para cáncer papilar de tiroidea) o indeterminada. Dado que, aún en centros experimentados, el porcentaje de citologías indeterminadas constituye un 15-20%, de los cuales 5-9% corresponderá a cáncer de tiroidea luego de la intervención quirúrgica, se recomienda la toma de muestra guiada por ecografía. En el caso de BMN se debe realizar punción de uno o más nódulos, seleccionando aquellos dominantes o con características ecográficas sospechosas¹⁶.

En vista de que se describe un 5% de falsos negativos en resultados de PAAF, se recomienda seguimiento con US en 6-18 meses posterior a la PAAF inicial y posteriormente cada 3-5 años para evaluar crecimiento nodular. La ATA sugiere repetir la citología cuando el nódulo tiroideo sospechoso tiene un crecimiento de al menos 50% de su volumen con respecto a la primera ecografía, mientras que la Asociación Latinoamericana de Tiroidea (LATS) la sugiere si el crecimiento es superior al 20%^{14,20}.

Tratamiento del bocio multinodular no tóxico (BMNNT)

En ausencia de hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos de malignidad, la selección de la opción terapéutica dependerá de diversos factores, que incluyen: el tamaño, la localización del bocio, la presencia y severidad de síntomas compresivos. En caso de pacientes asintomáticos, con bocios pequeños y PAAF negativa se recomienda observación y seguimiento cada 12-18 meses^{6,14,21}.

Terapia supresiva con Levotiroxina

Esta terapia es ampliamente usada a nivel mundial. Su efecto beneficioso ha sido demostrado en bocio difuso en muchos estudios controlados, con una reducción de 20-40% en 3-6 meses de

terapia, aunque después del retiro del tratamiento se ha observado que la glándula retorna al tamaño inicial^{22,23}. En bocio multinodular, el tratamiento es controvertido y si bien se ha visto una reducción de hasta un 50% a los 12 meses de tratamiento, sólo se ha observado en una minoría de pacientes (10-20%)²⁴. Igualmente se ha demostrado un nuevo crecimiento después de 1 año de finalizado el tratamiento, por lo que algunos autores apoyan la idea de dar tratamiento continuo por muchos años para beneficio del paciente². Papini y cols.²⁵ llevaron a cabo un estudio a largo plazo donde evaluaron 83 pacientes con bocio nodular por un lapso de 5 años, los cuales fueron divididos en 2 grupos donde uno de ellos recibió terapia supresiva con Levotiroxina; los resultados mostraron que el tratamiento indujo reducción en sólo un subgrupo de nódulos tiroideos, pero fue efectivo en prevenir la aparición de nuevas lesiones y en el incremento del volumen tanto de los nódulos como de la glándula.

Adicionalmente, la terapia con levotiroxina produce efectos colaterales en el sistema cardiovascular y óseo, por lo que la ATA, la ETA y la LATS no recomiendan esta terapia de rutina^{2,14,26}, y debería estar reservada a pacientes jóvenes (menores de 60 años) con nódulos pequeños y a mujeres premenopáusicas^{25,27}. En nuestra Unidad se limita la terapia supresiva a pacientes con bocio difuso o bocio nodular con anticuerpos positivos, grado I-II, a una dosis de 2 ug/kg/día por 6 meses, con evaluación posterior (clínica y ecográficamente); si la respuesta es positiva se mantiene la terapia por un lapso promedio de 1 año, alcanzando como meta terapéutica un valor de TSH < 0,4 mUI/L con T4L normal.

Terapia metabólica con radioyodo convencional

La terapia con radioyodo para BMNNT representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes afectados^{6,14} siendo esta terapia ampliamente aceptada por la ATA, la LATS y la ETA. Durante las últimas 2 décadas ha sido aceptado como un tratamiento seguro y efectivo^{6,21}. Esta terapia es de utilidad en casos de bocio recidivante observándose una reducción considerable de volumen. Distintos estudios han demostrado, que en casos de bocio de moderado

y gran tamaño (alrededor de 100 ml), la reducción del volumen es de aproximadamente 35-40% en el primer año¹ y de hasta 50-60% después de los 3-5 años en bocios pequeños².

Teóricamente, la eficacia de la terapia con radioyodo depende principalmente de la dosis de radioactividad absorbida por la tiroides. Un requisito previo para llevarse a cabo este tratamiento es la presencia de tejido tiroideo ávido de yodo documentado en un gammagrama tiroideo. Los medicamentos que contienen yodo o la ingesta de yodo en la dieta deben ser suspendidos al menos 2 semanas previas¹. La respuesta individual, en la reducción del bocio y el desarrollo de hipotiroidismo es muy difícil de predecir. La dosis de ¹³¹I utilizada en muchos centros es de 3,7 MBq/g de tejido tiroideo^{9,21}.

Los efectos adversos convencionales de la terapia con ¹³¹I están bien documentados. A corto plazo la mayoría de estos son leves y transitorios e incluyen: tiroiditis actínica (3%), tirotoxicosis transitoria (5%) y en un 15-25% incremento del tamaño de la glándula. Los efectos adversos tardíos incluyen el desarrollo de hipotiroidismo, alcanzando un 22 a 58% a los 5-8 años postratamiento. El riesgo de malignidad extratiroidea a largo plazo es desconocido, reportándose casos aislados de cáncer de tiroides, colon, estómago, riñón y mama^{2,28,29}.

El reciente advenimiento de la TSH recombinante (rTSH), a dosis de 0,1mg ó menos, ha proporcionado nuevas expectativas en la terapia con ¹³¹I en el BMNNT, en la base teórica de que estimula la captación del radioyodo y por lo tanto disminuye la dosis requerida para un tratamiento óptimo y por tanto los efectos adversos de la terapia radioactiva^{1,6}.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para pacientes con bocio de gran tamaño (> 80 gr o grado III), con síntomas compresivos así como con citología sospechosa de malignidad. Según la ATA y LATS, la recomendación en cuanto a la técnica quirúrgica es la tiroidectomía casi total o total sobre todo para aquellos pacientes con sospecha de malignidad^{6,14},

sin embargo, la extensión de la resección quirúrgica en bocios benignos aún sigue siendo controvertido. En un estudio de seguimiento a 5 años con 600 pacientes portadores de BMNNT y quienes fueron sometidos a tiroidectomía total, a tiroidectomía tipo Dunhill (tejido tiroideo residual < a 10 gr) y a tiroidectomía parcial, demostró una tasa de recurrencia de bocio de 0,52%, 4,71% y 11,58% respectivamente, por lo que esto sigue apoyando la tiroidectomía total como procedimiento quirúrgico de elección³⁰.

Tratamiento del bocio multinodular tóxico

Según la ATA y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) se debe realizar, en primer lugar, control de los síntomas de hiperfunción tiroidea, sobre todo en pacientes mayores de 60 años o en quienes coexista alguna enfermedad cardiovascular. Esto se consigue con el uso de betabloqueantes tales como propranolol a dosis de 10 a 40 mg vía oral (VO) 3v/día, atenolol a dosis de 50 a 100 mg VO 2v/día o metoprolol a dosis de 25 a 50mg VO 4v/día; en caso de estar contraindicado el uso de estos medicamentos se recomiendan fármacos calcioantagonistas como verapamilo a dosis de 40 a 240 mg al día divididas en 3 ó 4 tomas o diltiazem a dosis de 60 mg 3v/día. Posterior a ello debe decidirse cuál será el tratamiento definitivo que en este caso está dirigido a la resolución del hipertiroidismo más que a la reducción del volumen de la glándula tiroidea, pudiendo elegirse la terapia metabólica con ¹³¹I (primera elección) o la tiroidectomía total, sin embargo, esto dependerá de las indicaciones y contraindicaciones así como de la decisión del paciente. En el caso de la terapia metabólica se reporta una tasa de falla (hipertiroidismo persistente o recurrente) de hasta 20% en comparación con la cirugía que es menos del 1%, pero con menos riesgo de desarrollar complicaciones como hipoparatiroidismo e hipotiroidismo permanente (3 Vs 100%)¹³. En un estudio llevado a cabo en el 2005 en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes entre la Unidad de Endocrinología y la Unidad de Medicina Nuclear se demostró que el 19% de aquellos pacientes tratados con altas dosis de ¹³¹I (>10mCi) presentaron cuadro

de hipotiroidismo, siendo esto considerado como criterio de curación³¹.

Entre los factores que favorecen el uso de Iodo radioactivo se encuentra: edad avanzada, enfermedad cardiovascular limitante, bocio pequeño, cirugía previa de cuello y radiocaptación mayor del 20%. Para la Tiroidectomía: Presencia de cáncer de tiroides, bocio mayor de 80 grs, síntomas compresivos, hiperparatiroidismo asociado, pobre captación de yodo y deseo de resolución rápida de los síntomas³².

El tratamiento médico con antitiroideos de síntesis a bajas dosis como el metimazol (10 mg/día) o propiltiuracilo (100 mg/día) queda limitado a pacientes ancianos con elevado riesgo quirúrgico o que residan en hogares de cuidado donde no se puedan seguir las normativas de seguridad para administrar yodo radioactivo¹³.

Tratamiento con radioyodo

La ATA, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)^{13,32} así como nuestro grupo de trabajo sugieren:

1. Uso de betabloqueantes pre-tratamiento (en caso de signos asociados a hiperfunción de la glándula tiroidea tales como taquicardia y tremor distal).
2. El uso de antitiroideos como el metimazol está cuestionado pues pudiera interferir con la terapia radioactiva. Debe ser considerado solo en pacientes a riesgo para complicaciones debido al empeoramiento del hipertiroidismo, tales como ancianos y aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente. En caso de elegirse este tratamiento debe ser suspendido de 3 a 7 días previo al yodo radioactivo.
3. Está contraindicado el uso de rTSH ya que puede exacerbar el cuadro de hipertiroidismo.
4. La complicación más temida es la tiroiditis post-radiación, lo cual pudiera ser controlado con el uso de esteroides sistémicos.
5. El seguimiento se realiza con la evaluación del

perfil tiroideo (TSH y T4L) cada 1-2 meses hasta que la función de la tiroides sea estable, posteriormente serán solicitados anualmente.

6. En caso de hipertiroidismo recurrente (posterior a 6 meses), se considera una segunda dosis de yodo radioactivo, sin embargo, si se presenta sintomatología grave de hipertiroidismo se prefiere la resolución quirúrgica. En caso de síntomas leves también se propone el uso de anti-tiroideos como el metimazol para control de los síntomas y así esperar el efecto definitivo a largo plazo del yodo radioactivo³³.

7. El hipotiroidismo residual será tratado con dosis sustitutivas de Levotiroxina (1,7 µg/kg/día).

Tratamiento quirúrgico

La ATA y la AACE sugieren¹³:

1. Lograr un estado eutiroideo previo a la cirugía, esto se consigue con el uso de drogas anti-tiroideas, bien sea solas o en combinación con betabloqueantes. Las drogas anti-tiroideas se suspenden el día de la cirugía y los betabloqueantes luego de la cirugía en forma paulatina.

2. Administrar solución de Lugol para reducir la vascularidad del tejido tiroideo y el sangrado transoperatorio a dosis de 3 a 5 gotas VO cada 8 horas por un lapso máximo de 15 días³⁴.

3. La técnica quirúrgica de elección es la tiroidectomía casi total pues ésta representa menor riesgo de hipoparatiroidismo así como de lesión del nervio laríngeo recurrente, que la tiroidectomía total³⁵.

4. El seguimiento postquirúrgico inmediato se basa en la vigilancia de los niveles de calcio sérico, lo cual debe hacerse en las siguientes 6-12 horas posterior a la cirugía. En caso de hipocalcemia transitoria debe implementarse tratamiento con gluconato de calcio vía intravenosa y posteriormente carbonato de calcio por vía oral (dosis: 1500-2000 mg/día) sólo o en combinación con calcitriol (dosis: 0,5-1 µg/día) por 1-2 semanas.

5. Debe iniciarse el reemplazo con levotiroxina a dosis de 1,7 µg/Kg/día. En caso de tratarse de un paciente anciano la dosis será de 25 µg/día con incrementos de 12,5 a 25 µg cada 2-4/sem³⁶.

6. El perfil tiroideo debe ser evaluado cada 1-2 meses hasta estabilizarse la función tiroidea y posteriormente en forma anual.

7. En caso de hipertiroidismo recurrente se sugiere terapia con radioyodo, pues una segunda intervención aumenta el riesgo de complicaciones en 3 a 10 veces.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Andrés Bermúdez, Jesús Osuna, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Magda Luna, Victor Gil, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Gerardo Mora, Yubriangel Reyes, Marisol Meza, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luster M, Verburg FA, Scheidhauer K. Diagnostic imaging work up in multinodular goiter. *Minerva Endocrinol* 2010; 3535:153-9.
2. Sporen F et al. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goiter: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:517-528.
3. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:546-549
4. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews* 2005;26:504-524.
5. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary

- and multiple thyroid nodules on sonography: *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
6. Bahn R, Cartro R. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-1212.
 7. Wiener JD. Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (autonomous goiter). *Clin Nucl Med* 1987;12:198-203.
 8. Hamburger J. Evolution of Toxicity in Solitary Nontoxic Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-1093.
 9. Medeiros-neto G. Multinodular Goiter [monografía en línea]. [Sao Paulo, Brasil: 2010]. www.thyroidmanager.org.
 10. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res* 2007;68:199-201.
 11. Bonnema S, Bennedbaek F, Ladenson P, Hegedüs L. Management of the Nontoxic Multinodular Goiter: A North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-117.
 12. García J, Pérez A, Mata J, Lugo J, García F, Altimari R, Perfetti C. Reunión de Consenso en Cáncer diferenciado del Tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17:229-240.
 13. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee C, Klein I, Laurberg P. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:1-54.
 14. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:1167-75.
 15. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
 16. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
 17. Horvath E, Majlis S, Rossi r, Franco C, Niedmann J, Castro A, dominguez M. An Ultrasonogram Reportinf System for Thyroid nodules stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Cli Endocrinol Metab* 2009;90:1748-1751.
 18. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 2001;30:401-414.
 19. Khalid A, Hollenbeak C, Quraishi S, Fan C, Stack Brendan. The Cost-effectiveness of Iodine 131 Scintigraphy, Ultrasonography, and Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Initial Diagnosis of Solitary Thyroid Nodules. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:244-250.
 20. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
 21. Weetman A. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol* 2007;66:757-754.
 22. Güllü S, Gürses A, Baskal N, Uysal A, Kamel N, Erdogan G. Suppressive Therapy with Levothyroxine for Euthyroid Diffuse and Nodular Goiter. *Endocr J* 1999;46:221-226.
 23. Wesche M, Tiel-Van M, Lips P, Smith N, Wiersinga W. A Randomized Trial Comparing Levothyroxine with Radioactive Iodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:998-1005.
 24. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:691-697.
 25. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM. Long-Term Changes in Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomized Trail of Levothyroxine Suppressive Therapy for Benign Cold Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:780-783.
 26. Hegedüs L, Bonnema S, Bennedbaek F. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003;24:102-132.
 27. Cesareo R, Iozzino M, Isgro MA, Annunziata F, Di Stasio E. Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease. *Endocr J.* 2010;10:1-7.
 28. Ross D. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011;364:542-50.
 29. Jayne F, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle

- P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111-15.
30. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska A. Five-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy versus Dunhill Operation versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Nontoxic Goiter. *World J Surg* 2010;34:1203-1213.
31. Sánchez M, Zerpa Y, Paoli M, Salinas J, Arata G. Evaluación del tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:25-31.
32. Stokkel M, Handkiewicz D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2218-2228.
33. Alexander E, Larsen R. High Dose 131I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-1077.
34. Langley R, Burch H. Tratamiento perioperatorio de los pacientes con tirotoxicosis. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. Madrid: McGraw-Hill; 2003. p. 509-524.
35. Zeki A, Mustafa C, Alper G, Suat U, Bulent U, Guldeniz K. Near-Total Thyroidectomy Could Be the Best Treatment for Thyroid Disease in Endemic Regions. *Arch Surg* 2004;139:444-447.
36. Rehman S, Cope D, Senseney A, Brzezinski W. Thyroid Disorders in Elderly Patients. *South Med J* 2005;98:543-549.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Yajaira Zerpa, Marly Vielma, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 26-38

RESUMEN

La Prolactina (PRL) es una hormona de naturaleza proteica sintetizada y secretada en la hipófisis anterior. Esta hormona presenta un amplio espectro de acciones biológicas siendo su principal función la estimulación de la glándula mamaria durante la lactancia. La hiperprolactinemia es el desorden hormonal hipofisario observado con mayor frecuencia en la práctica clínica. Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipofisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de PRL. Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común y una de las principales causas de hiperprolactinemia. La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos en especial los neurolepticos/antipsicóticos. La galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomático. Dependiendo de la causa y las consecuencias de la hiperprolactinemia un grupo de pacientes requerirá tratamiento. La causa desencadenante, edad, sexo y etapa reproductiva deben ser considerados al momento de la elección de la opción terapéutica. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se describe el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta alteración en diferentes grupos clínicos.

ABSTRACT

Prolactin is a proteic hormone which is synthesized and secreted by the anterior hypophysis. This hormone has a broad spectrum of biological actions, but its main function is to stimulate mammary glands to induce milk production. Hyperprolactinemia is a hypophysis disorder which is frequently observed in the clinical practice. There are physiologic and pathologic conditions associated with the elevated production of PRL. The most common causes for pathological conditions include defects in the gland, alterations in the hypophysis/ hypothalamus connections and systemic disorders which precipitate elevated levels of serum PRL. The most frequent cause of non-tumoral hyperprolactinemia is due to medication side effects, specially antipsychotics and neuroleptic drugs. Galactorrhea and dysfunction of the reproductive axis are the main clinical markers of non- physiologic hyperprolactinemia, yet most patients may be asymptomatic. According to the cause and the clinical consequences some patients will require treatment for hyperprolactinemia. The triggering conditions, such as age, gender, and reproductive stage, must be taken into account when treatment is being considered. The present article, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, describes the diagnostic and therapeutic approach needed to handle such cases.

INTRODUCCIÓN

La Prolactina (PRL) constituye una hormona de naturaleza proteica de 199 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior. También es producida en tejidos extrapituitarios como útero, tejido adiposo, piel, neuronas, glándula mamaria, células del sistema inmune, entre otros, donde cumple funciones esencialmente paracrina¹.

A diferencia de otras hormonas pituitarias, la PRL no posee un factor liberador hipofisiotrópico específico conocido y es predominantemente inhibida por la dopamina secretada por las neuronas del sistema tuberoinfundibular del hipotálamo; no obstante, existen factores que inducen la síntesis y secreción de PRL que incluyen estrógenos, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y antagonistas del receptor de dopamina^{1,2}.

Artículo recibido en: Diciembre 2012. Aceptado para publicación en: Enero 2013

Dirigir correspondencia a: Miguel Aguirre; Email: miguelaguir@gmail.com

El órgano blanco primario de esta hormona no es endocrino, (glándula mamaria) por lo que no presenta un mecanismo de retroalimentación negativa clásico mediado por hormonas; en su lugar, se evidencia un mecanismo de retroalimentación de asa corta donde la misma PRL regula su secreción a nivel hipotalámico^{2,3}.

Esta hormona presenta un amplio espectro de acciones biológicas, que van desde funciones endocrinas hasta de neurotransmisión⁴.

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia.

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁵. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla I.

Tabla I. Sistema de clasificación de la evidencia.

Evidencia	Descripción	Fuerza de la Recomendación
Muy Baja Calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan	Recomendamos
Baja Calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados	
Mediana Calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis.	
Alta Calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento	Sugerimos

Adaptado de referencia 5.

HIPERPROLACTINEMIA

El exceso de PRL o hiperprolactinemia, es el desorden hormonal hipofisario más frecuente observado en la práctica clínica⁶. Factores que estimulen su síntesis (por ejemplo, exceso de estrógenos, prolactinomas) o situaciones que se asocien con una disminución de la producción o transporte de dopamina en el sistema hipotálamo-hipofisario, desencadenarán hiperprolactinemia^{2,6}.

Hasta el momento existe escasa y divergente data sobre la incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia. Kars y col⁷, en el 2009 publicaron un estudio en el cual evaluaron una cohorte de pacientes que habían recibido agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la hiperprolactinemia

en el período comprendido entre 1996 y el 2006. De 11.314 sujetos identificados, solo 1607 pacientes fueron considerados portadores de hiperprolactinemia en base a los patrones de prescripción. La prevalencia calculada fue de aproximadamente 10/100000 en hombres y 30/100000 en mujeres, observándose un pico en la prevalencia entre los 24-35 años de edad.

ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL (Tabla II). En primer lugar se deben descartar las causas fisiológicas, siendo el embarazo y la lactancia las más comunes⁸. Condiciones de estrés, incluyendo el estrés leve de la venopunción, pueden inducir

elevaciones transitorias en la PRL sérica, lo que debe ser tomado en cuenta al momento del diagnóstico⁶. Otros estados fisiológicos relacionados con elevación de las concentraciones de PRL incluyen el ejercicio, sueño y coito⁹. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipófisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de PRL.

Tabla II. Etiología de Hiperprolactinemia.

Fisiológicas
Coito
Ejercicio
Lactancia
Embarazo
Sueño
Estrés
Patológicas
Alteración en el tallo hipotálamo-hipofisario
Granulomas
Infiltraciones
Irradiaciones
Quiste de Rathke
Traumas: sección del tallo pituitario, cirugía supraselar
Tumores: craneofaringiomas, germinomas, metástasis en hipotálamo, meningioma, extensión de masa hipofisaria supraselar
Pituitaria
Prolactinoma
Idiopática
Masa paraselar o hipofisitis linfocítica
Macroadenoma (compresiva)
Adenoma multihormonal
Acromegalia
Cirugía
Trauma
Desórdenes sistémicos
Trauma torácico neurogénico, cirugía, herpes zoster
Enfermedad renal crónica
Cirrosis
Crisis epiléptica
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hipotiroidismo
Farmacológicas
Ver Tabla III

Adaptado de referencia 13.

Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común (aproximadamente 40%)¹⁰. Característicamente son benignos y en origen monoclonales; se clasifican de acuerdo al tamaño en microadenomas con un diámetro menor de 10 mm y macroadenomas aquellos que presentan un diámetro de 10 mm o más (macroprolactinoma)¹¹. Los prolactinomas constituyen alrededor del 40% de los adenomas pituitarios subclínicos encontrados hasta en el 10,4% de necropsias¹². Por su parte, los prolactinomas clínicamente aparentes varían en un rango de 6-10 hasta 50 /100.000 casos, según la serie estudiada, con un predominio en mujeres y raramente encontrados en niños¹³⁻¹⁴. Es importante determinar la presencia de clínica sugerente de acromegalia ya que los adenomas mixtos cosecretantes de hormona de crecimiento y PRL han sido bien documentados¹⁶. Lesiones sellares y parasellares, incluyendo tumores pituitarios y no pituitarios, así como, condiciones infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, entre otras) y traumas craneales pueden causar hiperprolactinemia secundaria a alteración de la producción hipotalámica de dopamina o del transporte del neurotransmisor a la pituitaria por compresión del tallo pituitario¹⁸.

Las concentraciones de PRL también pueden encontrarse elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica usualmente debido a disminución en el metabolismo de la hormona. La diálisis no altera las concentraciones séricas de PRL pero estas pueden normalizarse posterior al trasplante renal¹⁹⁻²¹. Hipotiroidismo primario de larga data y tratado inadecuadamente puede cursar con leve a moderada hiperprolactinemia por incremento de la síntesis de TRH hipotalámica la cual es capaz de estimular al lactotrofo e inducir hiperplasia pituitaria que puede simular un adenoma^{22,23}. Esta hiperprolactinemia puede ser revertida con la administración adecuada de terapia sustitutiva con levotiroxina^{23,24}. El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es frecuentemente asociado con hiperprolactinemia probablemente por aromatización de andrógenos a estrógenos y estimulación de la secreción de PRL, usualmente sin lesión pituitaria, aunque el SOPQ y el prolactinoma pueden coexistir y necesitar tratamiento independientemente²⁵.

La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos⁶ (Tabla III). Los neurolepticos/antipsicóticos pueden ocasionar hiperprolactinemia hasta en un 40-90% de los pacientes gracias al efecto antagónico de la dopamina de este tipo de medicación²⁶. El verapamilo causa hiperprolactinemia en 8,5% y las mujeres usuarias de anticonceptivos orales pueden presentar concentraciones levemente elevadas de PRL sérica entre el 12 y el 30%^{27,28}.

Cuando la causa de la hiperprolactinemia no ha podido ser determinada, se define como idiopática¹⁸. Probablemente se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen, y que generan elevaciones hormonales leves, ya que hasta en un 10% de los casos finalmente se detecta un microadenoma cuya progresión a macroadenoma es rara. Normalización espontánea de las concentraciones de PRL acontece hasta en 30% de los pacientes con hiperprolactinemia idiopática^{18,29}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

En vista de que la PRL estimula la producción de leche por la glándula mamaria y que su secreción sostenida es capaz de alterar la síntesis de esteroides sexuales gonadales al interrumpir la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas, la galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomáticos^{2,6}. En caso de tratarse de un macroadenoma productor de prolactina, además de las manifestaciones debidas a la hipersecreción hormonal, pueden presentarse síntomas secundarios al efecto compresivo local (Tabla IV)^{10,18}.

En la mujer premenopáusica con elevación de PRL la incidencia de galactorrea puede alcanzar hasta un 80% de las pacientes. La hiperprolactinemia puede ser encontrada en 30% de las mujeres con amenorrea secundaria y en 75% de las pacientes con el síndrome amenorrea-galactorrea⁶. En pacientes que a pesar de la hiperprolactinemia persisten con menstruaciones, pueden observarse

Tabla III. Etiología de Hiperprolactinemia.

	Grado de hiperprolactinemia
Neurolépticos	
Fenotiazina	+++
Butirofenona	+++
Tioxanteno	+++
Risperidona	+++
Veraliprida	++
Loxapina	+
Clozapina	0
Olanzapina	+
Pimozida	+
Antidepresivos	
<i>Tricíclicos</i>	+
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>	
Fluoxetina	Pocos casos reportados
Paroxetina	Pocos casos reportados
Citalopram	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertralina	+/-
<i>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</i>	
Venlafaxine	+/-
Tratamiento de vómitos o náuseas	
Benzamida/Metoclopramida	+++
Drogas derivadas de fenotiazina	+++
Antihistamínicos H2	
Cimetidina	+
Ranitidina	+
Famotidina	Pocos casos reportados
Drogas antihipertensivas	
Verapamil	++
Metildopa	+
Reserpina	+
Otros	
Morfina	+
Metadona	+
Estrógenos en altas dosis	+

Adaptado de referencia 8.

anormalidades en la fase lútea y ser causa de infertilidad¹⁰. En mujeres posmenopáusicas, como consecuencia de la disminución fisiológica de los estrógenos, no se presentarán los síntomas clásicos y la hiperprolactinemia solo es reconocida en el estudio de pacientes con grandes adenomas que producen efectos de masa²⁸.

Por su parte y como consecuencia del estado hipogonádico, el hombre cursa con disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad y

ginecomastia. La galactorrea se presenta en situaciones excepcionales ante concentraciones muy elevadas de PRL^{10,31}. El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia crónica puede conllevar a disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos, con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el riesgo de fracturas, principalmente en mujeres con prolactinomas no tratados^{18,32}.

Cuando la hiperprolactinemia es causada por

un macroadenoma pueden presentarse síntomas compresivos en relación al tamaño del tumor. La cefalea de predominio frontal es frecuente y las alteraciones del campo visual varían en un amplio rango que va desde la cuadrantopsia hasta la clásica hemianopsia heterónima bitemporal⁸. En presencia de grandes tumoraciones, el efecto de la compresión de otras células pituitarias o la compresión del tallo hipotálamo-hipofisario pueden desencadenar un hipopituitarismo²⁸. Manifesta-

ciones atípicas como parálisis de pares craneales son más frecuentes en tumores malignos¹⁸.

En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos, con amenorrea primaria y galactorrea en niñas y clínica similar a la del adulto en el sexo masculino. Debido a la mayor prevalencia de macroadenomas en este grupo etario, los prolactinomas son frecuentemente acompañados de síntomas neurológicos^{28,31,34}.

Tabla IV. Manifestaciones clínicas de Hiperprolactinemia.

Por hipersecreción hormonal (por inhibición del eje gonadotropo)	
Mujeres	Hombres
Alteraciones menstruales (amenorrea/oligomenorrea)	Disfunción eréctil y disminución del deseo sexual
Galactorrea	Disminución caracteres sexuales secundarios
Infertilidad	Infertilidad
Disminución del deseo sexual	Ginecomastia
Osteoporosis	Disminución de la masa muscular
	Osteoporosis
	Galactorrea
Por Efecto de Masa	
Cefalea	
Alteraciones visuales	
Hipopituitarismo	
Parálisis de pares craneales (pares III, IV y VI) por compresión en el seno cavernoso	

Adaptado de referencia 36.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las concentraciones séricas de PRL deben ser medidas en aquellos casos donde se presente sintomatología sugerente de hiperprolactinemia, de compresión hipofisaria y en la evaluación de otros desórdenes pituitarios⁸. En los ensayos utilizados en la actualidad los valores normales de PRL corresponden a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres cuando es usado el World Health Organization Standard 84/500 y 1 ng/mL es equivalente a 21.2 mIU/L^{6,13}. La determinación deberá practicarse idealmente en reposo, evitando el estrés excesivo durante la venopunción, en situación basal, aunque puede realizarse en cualquier momento del día.

Las concentraciones de PRL pueden orientar la etiología de la hiperprolactinemia. Valores superiores a 250 ng/mL usualmente indican la presencia de un macroprolactinoma, concentraciones superiores a 100 ng/mL se presentan en hiperprolactinemia inducida por drogas, estrógenos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas, y menores de 100 mg/L, se relacionan con condiciones que cursen con compresión del tallo hipofisario^{28,35}.

Se recomienda una medición única de PRL sérica la cual si se encuentra por encima del límite superior de la normalidad hace diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)¹³. En caso de existir duda en el diagnóstico, se sugiere repetir la medición de PRL en un día diferente, realizan-

do 2 determinaciones con intervalo entre 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de PRL (Evidencia MBC)²⁸. Las pruebas dinámicas para la determinación de PRL no son superiores a una medición única de PRL por lo tanto no se recomienda el uso de dichas pruebas en el diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)^{13,18}.

Una vez que el diagnóstico de hiperprolactinemia se haya establecido se recomienda descartar causas secundarias como embarazo, falla renal o hepática, hipotiroidismo, consumo de fármacos que pudieran desencadenar hiperprolactinemia y presencia de tumores paraselares (Evidencia AC)¹⁸. Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria (Evidencia BC)³⁶. La resonancia magnética (RM) con gadolinio con énfasis de área selar proporciona los detalles anatómicos más precisos, y permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por lo que actualmente es la prueba de imagen de elección³⁶.

Pueden presentarse dos posibles situaciones discordantes entre el diagnóstico clínico y bioquímico. En primer lugar, las hiperprolactinemias asintomáticas pueden deberse a la presencia de altas concentraciones de dímeros y polímeros de PRL (big prolactin y big, big, prolactin) que presentan menor bioactividad, situación denominada macroprolactinemia. En segundo lugar pueden existir divergencias entre el tamaño tumoral y las concentraciones de PRL, disociación secundaria a

un efecto “Hook”, artefacto de laboratorio que se observa en presencia de altas concentraciones de PRL las cuales son capaces de saturar los anticuerpos de los ensayos inmunométricos reportándose resultados erróneamente bajos³⁵⁻³⁹. Se sugiere la medición de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia asintomática (Evidencia BC) ya que esta puede encontrarse hasta en 40% de los pacientes con hiperprolactinemia y la mayoría de los ensayos no diferencian entre PRL monomérica y macroprolactina^{40,41}. Se recomienda además, repetir la medición de PRL posterior a una dilución de 1:100 en aquellos tumores de gran tamaño con hiperprolactinemias leves, ya que este paso permite descartar un potencial efecto Hook y distinguir entre grandes prolactinomas y adenomas no funcionantes (Evidencia AC)¹³. Este inconveniente puede ser evitado con el uso de nuevos ensayos para PRL los cuales presentan rangos más amplios de medición de las concentraciones de PRL³⁹.

MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA

El manejo de la hiperprolactinemia se realizará en base a la causa desencadenante. El objetivo del tratamiento consistirá en restablecer los valores normales de PRL con el propósito de restaurar la función gonadal y detener la galactorrea, y en el caso de que la etiología sea un prolactinoma reducir la masa tumoral y los efectos de compresión local. En el grupo de pacientes asintomáticos el control clínico periódico será suficiente^{6,36}. El tratamiento médico consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos como la cabergolina y la bromocriptina, cuyas dosis habituales y efectos adversos son presentados en la tabla V.

Tabla V. Dosis recomendadas y perfil de efectos secundarios de los agonistas de Dopamina

Medicamento	Dosis	Efectos secundarios de ambos fármacos
Bromocriptina	Iniciar 0,625 a 1,25 mgrs diario; rango usual de dosis de mantenimiento: 2,5 - 10 mgrs día.	Común: náuseas, cefalea, mareos (hipotensión postural) congestión nasal, constipación. Infrecuente: fatiga, ansiedad, depresión, intolerancia al alcohol.
Cabergolina	Iniciar 0.25–0.5 mg semanal; rango usual de dosis de mantenimiento: 0.25–3.0 mg semanal.	Raras: vasoespasm sensible al frío, psicosis. Posibles: anomalías de válvulas cardíacas.

Adaptado de referencia 10.

Las dosis pueden incrementarse de acuerdo a la tolerancia, las concentraciones de PRL deben ser monitorizadas cada 4 semanas para los pacientes que reciben bromocriptina y cada 8 semanas para los pacientes que reciben cabergolina, con titulación del fármaco hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Las dosis por lo general no superan 10 mg de bromocriptina por día y 3 mg de cabergolina por semana¹⁰.

Los efectos secundarios se presentan con todos los agonistas de la dopamina, pero son menos comunes con cabergolina y pueden minimizarse comenzando con una dosis muy baja e indicando el medicamento con los alimentos por la noche. La bromocriptina se puede prescribir en dosis diarias divididas y la cabergolina en dosis divididas semanales según sea necesario para mejorar la tolerabilidad^{10,40}.

Hiperprolactinemia Inducida por Fármacos

La hiperprolactinemia secundaria al uso de medicamentos bloqueadores dopaminérgicos generalmente se encuentran en el rango entre 25 y 100 ng/L con excepción de la metoclopramida y risperidona que pueden presentar PRL incluso por encima de 200 ng/L^{6,44}. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, no obstante, en hombres puede presentarse disminución del deseo sexual y en mujeres galactorrea y amenorrea, existiendo reportes de incremento del riesgo de pérdida de masa ósea en mujeres con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos secundaria al hipogonadismo⁴⁵.

Las concentraciones de PRL incrementan lentamente después de la administración oral de estos fármacos, con normalización de los valores séricos alrededor de 3 días posterior a la suspensión de la droga^{13,46}. Se sugiere, de ser posible, en sujetos asintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por fármacos, la discontinuación del tratamiento o sustitución por una droga alternativa, seguido por una nueva medición de las concentraciones séricas de PRL (Evidencia BC)¹³. En pacientes sintomáticos, si el fármaco no pudiera ser omitido y el inicio de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio de la medicación, se sugiere la realización de RMN para descartar la presencia

de masas pituitarias o hipotalámicas que pudieran ser desencadenantes de la hiperprolactinemia (Evidencia MBC)¹³.

Se debe valorar la posibilidad de sustituir el fármaco por una medicación que no produzca hiperprolactinemia, siempre bajo control psiquiátrico. Se sugiere no tratar aquellos pacientes con hiperprolactinemia inducida por drogas que se encuentren asintomáticos (Evidencia BC)¹³, pero de ser necesario, se utilizarán agonistas dopaminérgicos de forma combinada con psicotrópicos con suma precaución, en pacientes sintomáticos en los cuales la medicación no pueda ser retirada o modificada por el riesgo de exacerbación de la psicosis subyacente (Evidencia MBC)^{13,45,47}. Algunos autores sugieren el uso de estrógenos y progesterona en pacientes portadoras de hipogonadismo de larga data secundario a hiperprolactinemia inducida por fármacos (Evidencia MBC)^{6,13}.

Prolactinoma

Los objetivos básicos del tratamiento en los pacientes con prolactinoma incluyen^{28,36}:

- 1.- Disminución de la secreción hormonal con normalización de la PRL sérica y su traducción clínica con especial énfasis en el restablecimiento de la función gonadal.
- 2.- Disminución del tamaño tumoral con mejoría de la sintomatología neurológica.
- 3.- Preservación de la función hipofisaria residual o restablecimiento de un déficit hormonal.
- 4.- Prevención de la progresión o recurrencia tumoral.

En microprolactinomas el principal marcador de la evolución clínica corresponderá a la sintomatología secundaria a la hiperprolactinemia, y en el caso de los macroprolactinomas, el control y reducción del tamaño tumoral también cobra importancia²⁸. Se recomienda el uso de agonistas dopaminérgicos en todos los pacientes con macroadenomas y en aquellos pacientes con microprolactinomas sintomáticos (Evidencia

AC)^{13,28}. Todos los agonistas dopaminérgicos son eficaces, normalizan rápidamente las concentraciones de PRL, restauran la función reproductiva, revierten la galactorrea y disminuyen el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la bromocriptina y la cabergolina son los mayormente usados^{10,28}. En nuestro medio no se tiene experiencia con el uso de quinagolida y pergolide.

Diversos estudios han demostrado la superioridad de la cabergolina en términos de tolerabilidad, normalización de las concentraciones de PRL, restauración de la función gonadal y disminución del volumen tumoral^{46,47}, probablemente por poseer una mayor afinidad por el receptor de dopamina. Es efectiva en la mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos que no responden al tratamiento previo con bromocriptina⁴⁸, por lo que algunos autores recomiendan su uso sobre otros agonistas dopaminérgicos ya que ha demostrado mayor eficacia en la disminución de las concentraciones de PRL y en el tamaño del tumor (Evidencia AC)^{13,28}.

Algunos autores proponen que en aquellas mujeres con amenorrea causada por microadenomas que no tienen deseos de concepción, el tratamiento puede consistir en la administración de anticonceptivos orales o agonistas dopaminérgicos (Evidencia MBC)¹³. En vista de que las concentraciones de PRL se corresponden con cambios en el tamaño tumoral, tanto las concentraciones de PRL como la RM pituitaria deben ser evaluados anualmente en los primeros 3 años y luego cada 2 años si la condición del paciente es estable (Evidencia MBC)¹⁰.

La duración apropiada de la terapia con agonistas dopaminérgicos aún es incierta. Colao y cols.⁴⁹, en un estudio que incluyó 200 pacientes quienes recibieron tratamiento con cabergolina hasta alcanzar normalización de las concentraciones de PRL y una disminución del tamaño tumoral mayor al 50%, reportan una tasa de recurrencia posterior a la retirada del fármaco de 24% en pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, 31% en microprolactinomas y 36% en macroprolactinomas, siendo mayor el porcentaje de remisión

en aquellos que no presentaban remanentes tumorales visibles por RM al momento de la suspensión del tratamiento. Se sugiere detención del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes que han sido tratados por más de 2 años, con concentraciones de PRL normales y sin remanentes tumorales visibles por RM (Evidencia MBC)¹³. El seguimiento debe realizarse con monitoreo de las concentraciones de PRL trimestralmente durante el primer año de la retirada del fármaco y luego anualmente, con realización de RM si las concentraciones de PRL se incrementan¹³.

Aunque la respuesta a los agonistas dopaminérgicos es favorable en la mayoría de los pacientes, aproximadamente 5-10% son resistentes a alguno de estos fármacos⁸. Se define como prolactinomas resistentes aquellos que fallan en alcanzar concentraciones normales de PRL y reducción de 30-50% del tamaño tumoral usando las máximas dosis toleradas de los agonistas dopaminérgicos⁵³. La resistencia ha sido reportada más comúnmente en pacientes con adenomas invasivos hacia el seno cavernoso o región supraselar⁵¹. La resistencia a los agonistas de dopamina es un fenómeno complejo debido a varias anormalidades del receptor dopaminérgico² (D2), en cantidad de receptor expresado y afinidad para el ligando, de modo que la unión del agonista a este subtipo de receptor no es seguido por la supresión de la PRL y la reducción del tumor⁴⁰.

Varios pacientes pueden presentar respuestas discrepantes, con normalización de las concentraciones de PRL sin reducción del tamaño tumoral o viceversa, y algunos pueden presentar resistencia parcial y requerir dosis mayores de agonistas dopaminérgicos que las generalmente usadas para alcanzar respuesta⁶. En aquellos pacientes sintomáticos que no disminuyen las concentraciones de PRL ni reducen el tamaño tumoral con dosis estándar de agonistas dopaminérgicos, se recomienda incrementar el fármaco a las máximas dosis tolerables antes de referir a cirugía (Evidencia AC)^{13,30}, así como, el cambio a cabergolina en pacientes resistentes a bromocriptina ya que hasta en un 80% se puede alcanzar normalización de la PRL (Evidencia AC)¹³.

Dada la alta tasa de éxito del tratamiento médico, sólo una minoría de los pacientes con prolactinomas requerirán cirugía o radioterapia (Tabla VI). Se prefiere la cirugía transesfenoidal sobre la transcraneal, no obstante, la tasa de cura dependerá de la experiencia del neurocirujano y de la extensión tumoral, alcanzando una tasa de 80-90% para los microadenomas pero menos del 50% para los macroadenomas¹⁰. La radioterapia es reservada para pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, aquellos con grandes lesiones, tumores malignos y resistentes a la terapia con agonistas dopaminérgicos. Concentraciones normales de PRL pueden ser alcanzadas en un tercio de los pacientes tratados con radiación pero se requiere un largo período de tiempo para alcanzar el máximo efecto⁵³.

menor al 3% en microprolactinomas pero hasta de 30% en mujeres con macroadenomas, que puede llegar a comprometer el campo visual. Por otra parte, durante el embarazo se produce un aumento fisiológico en la secreción de PRL por lo que no existe una correlación entre las concentraciones de PRL y el aumento del tamaño tumoral. Además, los fármacos usados para el control de la hiperprolactinemia atraviesan la barrera placentaria, por lo que los posibles efectos adversos sobre el feto deben ser considerados³⁰.

Los agonistas de la dopamina no se encuentran aprobados para su uso en el embarazo por lo que se recomienda la suspensión del tratamiento una vez que el embarazo sea reconocido (Evidencia BC)^{10,13}. En pacientes con macroadenomas, espe-

Tabla VI. Indicaciones de neurocirugía en pacientes con prolactinomas

Aumento del tamaño del tumor a pesar de tratamiento médico óptimo
Apoplejía pituitaria
Intolerancia al tratamiento con agonistas de dopamina
Macroadenoma resistente a agonistas de dopamina
Compresión persistente del quiasma después de terapia medica óptima
Prolactinoma quístico que no responde medicamente
Pérdida de líquido cefalorraquídeo durante la administración de agonistas de dopamina
Macroadenoma en paciente con una condición psiquiátrica que contraindique el uso de agonistas de dopamina

Adaptado de referencia 10.

Se sugiere la cirugía transesfenoidal en pacientes con prolactinomas que no toleren las altas dosis de cabergolina o que no respondan favorablemente a la misma. En pacientes con falla al tratamiento quirúrgico o con prolactinomas agresivos o malignos se sugiere el uso de radioterapia (Evidencia MBC)¹³.

Prolactinoma y Embarazo

La paciente con prolactinoma quien logra la concepción presenta ciertas particularidades que deben tenerse en cuenta para un adecuado seguimiento. Durante el embarazo puede existir un incremento del volumen del prolactinoma

cialmente si el tumor es invasivo o se encuentra muy cercano al quiasma óptico se sugiere continuar la terapia dopaminérgica durante el embarazo (Evidencia MBC)¹³. Aunque la Cabergolina no ha mostrado ser teratogénica y no se ha asociado con incremento de complicaciones durante el embarazo se prefiere el uso de bromocriptina en pacientes quienes experimentan crecimiento sintomático del prolactinoma, ya que existe mayor experiencia publicada con este último^{10,30}.

No se recomienda la realización de mediciones de PRL sérica durante el embarazo (Evidencia AC)¹³, el seguimiento será esencialmente clínico con énfasis especial en los síntomas neurológi-

cos como cefalea o alteración en el campo visual. Se recomienda realización de RM pituitaria sin gadolinio durante el embarazo solo en aquellas pacientes con evidencia clínica de crecimiento tumoral (Evidencia BC)^{10,13}. En aquellas pacientes quienes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos presentan un deterioro progresivo del campo visual la cirugía transesfenoidal está indicada⁵⁵.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Jenny Rivera, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Isabel Benítez, Roald Gómez, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Yorgi Rincón, Víctor Gil, José Zerpa, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Gerardo Mora, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008;29:1–41.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000;80:1523–1631.
- Grattan DR. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation. *Reproduction.* 2002;123:497–506.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:752–763.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–926.
- Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008;22:341–353.
- Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, Dekkers OM. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2729–2734.
- Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:58–64.
- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 185–261.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219–1226.
- Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203–216.
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006;154:753–758.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273–288.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377–382.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769–4775.
- Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA, Rollin GA, Casulari LA, Coelho CE. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract* 2007;13:396–402.
- Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:408–412.
- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67–99.
- Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337–341.
- Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory

- peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985;6:245–249.
21. Pratap B, Sundaram V, Abraham G, Matthew M, Bhaskar S. Cessation of galactorrhoea in a chronic kidney disease patient with non-tumoral hyperprolactinemia after renal transplantation. *J Assoc Physicians India* 2008;56:54–55.
 22. Ahmed M, Banna M, Sakati N, Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989;32:188–192.
 23. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:185–191.
 24. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. Amenorrhoea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976;48:697–702.
 25. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77–84.
 26. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050–1057.
 27. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:571–575.
 28. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985;65:506–510.
 29. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72–77.
 30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265–273.
 31. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* 2011;21:527–534.
 32. Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:159–167.
 33. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:261–267.
 34. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır EDP, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:65–69.
 35. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524–529.
 36. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17.
 37. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141–146.
 38. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, Simić MZ, Popović VP. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998;21:184–188.
 39. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171–177.
 40. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552–557.
 41. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest* 2003;26:148–156.
 42. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410–5415.
 43. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactino-

- mas. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:267–278.
44. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:57–61.
 45. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607–1618.
 46. Spitzer M, Sajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91:693–695.
 47. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:187–190.
 48. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med* 1992;37:737–740.
 49. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518–2522.
 50. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:904–909.
 51. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876–883.
 52. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023–2033.
 53. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534.
 54. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *Neurosurg* 2011;114:336–344.
 55. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Netherl J Med* 2010; 68:104-112.

MANEJO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA.

Guías Clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes.

Marcos M. Lima-Martínez^{1,2}, José Zerpa¹, Yorly Guerrero¹, Jenny Rivera¹, Roald Gómez-Pérez¹, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. ²Departamento de Ciencias Fisiológicas. Sección de Fisiología Médica. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1):39-47

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad caracterizada por un exceso de secreción de hormona de crecimiento (GH) y concentraciones circulantes elevadas del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). Esta enfermedad presenta una elevada morbilidad y mortalidad asociada a complicaciones cardiovasculares, respiratorias y metabólicas. El aspecto facial es característico e incluye ensanchamiento y engrosamiento de la nariz, pómulos prominentes, abultamiento frontal y prognatismo. El diagnóstico clínico es confirmado por un incremento en los niveles séricos de GH e IGF-1. El objetivo terapéutico es disminuir dichos niveles y aminorar los síntomas del paciente. Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, tratamiento médico y radioterapia. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la experiencia clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo de la acromegalia, el cual consta de los criterios diagnósticos, el manejo clínico, el tratamiento y seguimiento de esta condición.

Palabras clave: Acromegalia. GH, IGF-1. Hipófisis.

ABSTRACT

Acromegaly is a disease characterized by excess secretion of growth hormone (GH) and increased circulating insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations. This disease has an increased morbidity and mortality associated with cardiovascular, respiratory, and metabolic complications. The facial aspect is characteristic and includes a widened and thickened nose, prominent cheekbones, forehead bulges, and prognathism. The clinical diagnosis is confirmed by an increased serum GH and IGF-1 concentration. Therapy for acromegaly is targeted at decreasing GH and IGF-1 levels and ameliorating patient's symptoms. The therapeutic options include surgery, medical therapies, and radiotherapy. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical experience in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of acromegaly, which includes: diagnostic criteria, clinical management, treatment and surveillance of this condition.

Key Words: Acromegaly. GH, IGF-1. Pituitary.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una patología que se caracteriza por un exceso de hormona de crecimiento (GH), que se inicia posterior al cierre de las placas epifisarias de los huesos largos; se observa crecimiento progresivo de tejidos blandos, principalmente de la cara y las extremidades, además, afectación de múltiples órganos como el corazón, glándula tiroides, hígado, entre otros, por tanto, se asocia con múltiples manifestaciones sistémicas¹.

La incidencia de acromegalia es aproximadamente de 3 casos por millón de habitantes, y la prevalencia es de 60 casos por millón de personas, afectando en igual proporción a ambos sexos². La enfermedad muchas veces puede pasar desapercibida, siendo diagnosticada 7 ó 10 años después del inicio de los síntomas, a una edad promedio de 40 años³.

Estudios multivariados de estimación de sobrevida a largo plazo indican que niveles de GH superiores a 2,5 µg/L, mayor duración de la enfermedad y la presencia de hipertensión

Artículo recibido en: Diciembre 2012 . Aceptado para publicación en: Febrero 2013

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima-Martínez; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

arterial constituyen factores de mal pronóstico en la sobrevida de los pacientes con acromegalia^{4,5}. Debido precisamente al impacto negativo que genera ésta patología en la morbi-mortalidad de los sujetos que la padecen, y por ser nuestro servicio de Endocrinología un importante centro de referencia en la región occidental del país, surgió la iniciativa de analizar consensos de sociedades científicas internacionales, ensayos clínicos, metanálisis, así como revisiones sistemáticas y generales, sin restricción de idioma, correspondientes a acromegalia, con el fin de unificar criterios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta condición clínica, manteniéndonos cónsonos con la realidad de nuestro centro asistencial y de nuestra población.

DESARROLLO DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁶. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla I.

Tabla I. Sistema de clasificación de la evidencia.

Evidencia	Descripción
Muy Baja Calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan
Baja Calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados
Mediana Calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis.
Alta Calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento

Fuente: Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926 ⁽⁶⁾.

Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se

recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

CAUSAS

Más del 90% de las personas con acromegalia presentan un adenoma hipofisario de las células somatotropas, las cuales son las encargadas de secretar GH⁷. El 25% de los adenomas hipofisarios hipersecretantes de GH cosecretan prolactina, pudiendo haber también manifestaciones clínicas secundarias a la hiperprolactinemia⁸. Más del 70% de los tumores somatotropos son macroadenomas, sin embargo, la malignidad de los mismos es extremadamente rara y debe sospecharse solamente si se demuestran metástasis sistémicas⁹.

El exceso de GH provoca un aumento en los niveles circulantes del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), y por ende ambos constituyen biomarcadores claves en el estudio de los pacientes con acromegalia. En raras ocasiones, la secreción de GH puede derivar de tumores extrahipofisarios, como tumores de células de los islotes pancreáticos o linfomas^{10,11}. También se puede encontrar como causa de acromegalia tumores a nivel hipotalámico hipersecretantes de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la cual posteriormente estimulará la hipófisis para secretar GH en cantidades excesivas^{12,13}. En raros casos, la acromegalia se relaciona con síndromes familiares, incluyendo neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), síndrome de McCune-Albright, y el síndrome de Carney ^(14,15).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Además de las manifestaciones clínicas condicionadas por compresión del tumor como cefalea y defectos del campo visual, el paciente con acromegalia pudiera tener las siguientes complicaciones clínicas:

Cambios craneofaciales y acrales

Los pacientes con acromegalia debido a la

acción sinérgica de la GH y del IGF-1 presentan ensanchamiento y engrosamiento de la nariz, prognatismo, abultamiento frontal, pómulos prominentes y diátesis dental (figura 1). De igual forma, se observa aumento de tamaño de manos y pies (figura 2), evidenciándose en estudios radiológicos ensanchamiento de la base de las falanges con formación de osteofitos, entesopatía (mineralización de los ligamentos de inserción), ensanchamiento de diáfisis en el hueso cortical y ensanchamiento de los espacios articulares debido a hipertrofia del cartílago¹⁶.



Figura 1. Cambios craneofaciales en una paciente con Acromegalia.



Figura 2. Aumento de tamaño de los pies característico de los sujetos con Acromegalia.

Piel

La piel de los pacientes con acromegalia es gruesa debido al depósito de glucosaminoglicanos y al incremento en la producción de colágeno por parte del tejido conectivo. Además se evidencia hiperhidrosis y textura oleosa en cerca del 70% de estos pacientes^{16,17}.

Columna vertebral y Tórax

Los cambios óseos también afectan a la columna, evidenciándose cifosis dorsal superior con hiperlordosis lumbar compensatoria. A menudo pueden encontrarse radiculopatías como consecuencia de la formación de osteofitos en los espacios intervertebrales^{16,17}. El tórax sufre cambios como la prominencia de la porción inferior del esternón y la elongación y divergencia de las costillas debido al sobrecrecimiento de las articulaciones condrocostales. Estos cambios de la pared torácica, sumados a la debilidad de los músculos intercostales favorecen la afectación de la función respiratoria¹⁶.

Artropatía periférica

La artropatía acromegálica puede afectar todas las articulaciones, pero principalmente las rodillas, hombros, manos, muñecas y caderas. La artralgia es principalmente mecánica, degenerativa y no inflamatoria, y en etapas avanzadas de la enfermedad pudiera llegar a limitar la movilidad de la articulación¹⁸.

Neuropatía periférica

El síndrome del túnel carpiano es frecuente en este grupo de pacientes, y parece ser debido más a edema del nervio mediano que a la compresión extrínseca del mismo causada por un exceso de tejido conectivo o hipertrofia ósea. El edema del nervio mediano mejora cuando los niveles de GH y de IGF-1 descienden, lo cual sugiere que el control hormonal es clave en esta complicación^{16,17}.

Hipertensión arterial y Cardiomiopatía

Algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia, en quienes los niveles elevados

de GH y de IGF-1 contribuyen a la alta mortalidad cardiovascular. En un estudio realizado por Vitale y cols.¹⁹ se compararon 200 pacientes con acromegalia y 200 individuos control de la misma área geográfica, comparables en sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y hábito tabáquico. La incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia fue casi el doble en comparación con el grupo control (46% vs 25%). Aunque la incidencia de hipertensión en ambos grupos se incrementó con la edad, la hipertensión arterial se desarrolló una década más temprano en el grupo de pacientes con acromegalia y se asoció con menor presión sistólica, pero mayor presión diastólica que en pacientes hipertensos del grupo control. El aumento de la presión diastólica se asoció al efecto estimulador de la GH y del IGF-1 sobre la proliferación del músculo liso vascular. Además, los pacientes con acromegalia presentan hipertrofia del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, lo cual puede ocurrir incluso en ausencia de hipertensión arterial, lo cual refleja la acción de la GH sobre el miocardio^{16,20}.

Complicaciones metabólicas

La GH es una hormona contrarreguladora a la insulina, por lo cual aumenta los niveles de glucemia en sangre, disminuyendo la captación periférica de glucosa y estimulando la producción hepática de la misma, lo cual permite explicar la elevada prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus en pacientes con acromegalia¹⁶. De igual forma, se han observado niveles elevados de lipoproteína a (Lp-a), los cuales disminuyen con el tratamiento médico, lo que sugiere que los niveles de Lp-a en plasma pudieran ser regulados por el sistema GH-IGF-1²¹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Conforme a lo propuesto en el Consenso de Cortina²² y ratificado recientemente por el Panel de Expertos en Manejo de Acromegalia en Latinoamérica²³, en nuestro servicio se recomienda determinar GH basal e IGF-1, donde una GH menor de 0,4 µg/L y un valor de IGF-1 dentro del rango normal para edad y

sexo excluyen el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC). De igual forma, una GH basal superior a 5 µg/L es diagnóstica de acromegalia (Evidencia MBC). En caso de sospecha clínica con una GH entre 0,4 y 4,9 µg/L, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa (PTOG), con determinaciones séricas de GH e IGF-1 a las 2 horas. Una disminución de GH por debajo de 1 µg/L a las dos horas con valores normales de IGF-1 excluyen el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC). En caso de resultados diagnósticos de acromegalia o de discrepancias entre los niveles de GH y de IGF-1, se debe indicar una Resonancia Magnética Nuclear contrastada (RMC) con énfasis en área sellar para excluir la presencia de un adenoma de hipófisis (figura 3).

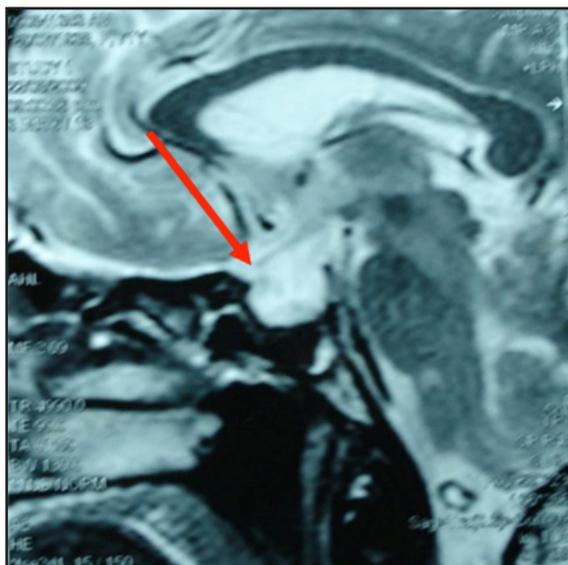


Figura 3. Resonancia magnética contrastada con énfasis en área sellar donde se evidencia macroadenoma de hipófisis en un paciente con Acromegalia.

Fuente: Lima MM, et al. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417¹.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON ACROMEGALIA

A pesar de los avances en los ensayos bioquímicos y la definición de puntos de corte de GH e IGF-1, todavía existen limitaciones importantes para el diagnóstico de acromegalia. Varios factores pueden influir, entre ellos el patrón de secreción pulsátil de GH, la sensibilidad de la secreción

de GH al dormir y cambios en la secreción de la hormona de acuerdo a la edad y el estado nutricional del paciente. También dificulta el diagnóstico la ausencia de uniformidad en los estándares de referencia y análisis de GH y de IGF-1, lo cual provoca una baja reproducibilidad y una amplia variabilidad en particular con IGF-1²³.

Existen tres opciones terapéuticas para los pacientes con acromegalia, quirúrgico, médico y radioterapia, cada una con sus ventajas, desventajas, indicaciones y diferentes sitios de acción (figura 4).

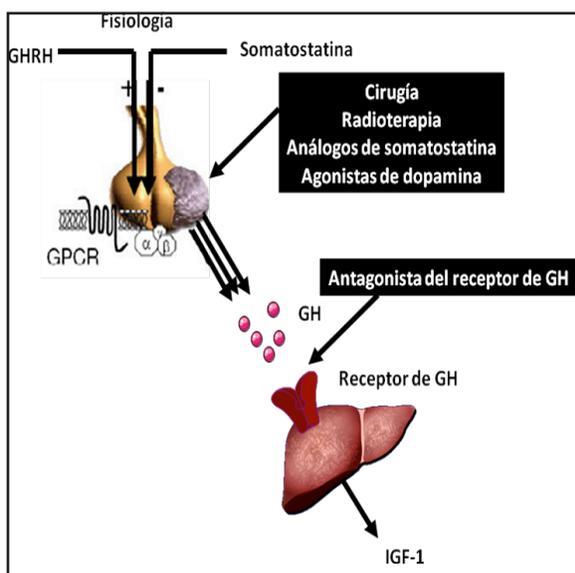


Figura 4. Opciones terapéuticas en Acromegalia.
Fuente: Lima MM, et al. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417.

Cirugía

En acuerdo con la mayoría de los consensos, nuestro servicio recomienda la cirugía trans-esfenoidal como tratamiento de primera línea en microadenomas (adenomas menores de 10 mm) y macroadenomas no invasivos (adenomas mayores de 10 mm sin invasión a senos cavernosos) hipersecretantes de GH, siendo particularmente útil para descomprimir estructuras que pudieran verse afectadas por efecto de masa como el quiasma óptico (Evidencia AC)²⁴⁻²⁶. En nuestro medio, no se cuenta con los recursos para practicar con frecuencia la cirugía trans-esfenoidal sino la modalidad trans-craneal, la cual si bien es cierto

se asocia con una mayor tasa de eventos adversos, constituye una opción quirúrgica válida en estos pacientes.

Por su parte, en pacientes con macroadenoma de hipófisis invasivo se sugiere tratamiento médico por 4 a 6 meses previo a la cirugía con análogos de somatostatina a fin de alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral (Evidencia MBC)²⁷. En manos experimentadas la cirugía es habitualmente efectiva, sin embargo, más del 10% de los tumores recidiva y esto se debe a la persistencia de tejido tumoral residual no resecado^{24,25}.

Tratamiento Médico

El tratamiento médico tiene como meta reducir los niveles de GH y de IGF-1, aminorar los síntomas, y disminuir cualquier efecto compresivo del adenoma hipofisario²⁸. Para tal fin, en nuestro medio contamos con ligandos del receptor de somatostatina, agonistas de la dopamina y el antagonista del receptor de GH pegvisomant.

Ligandos del receptor de somatostatina: La somatostatina es una hormona peptídica con una vida media corta (2-3 minutos) y es sintetizada por muchos tejidos, incluyendo el hipotálamo, con la finalidad de inhibir la secreción de GH²⁹. Esta hormona media sus acciones a través de cinco subtipos de receptores (SSR), de los cuales el SSR2 y el SSR5 son los más expresados en los adenomas de hipófisis²⁹. En el mercado farmacéutico se cuenta con análogos de la somatostatina como el octreotide el cual debe ser administrado por vía subcutánea tres veces al día, en virtud de que su vida media es de 2 horas³⁰; este régimen de múltiples inyecciones al día cuenta con limitaciones como una baja adherencia al tratamiento, por lo cual se sintetizaron análogos de acción prolongada como el octreotide de liberación prolongada (LAR), el cual se basa en el uso de microesferas, que llevan a un incremento en los niveles séricos de la droga al día siguiente posterior a la inyección, seguido de una fase de meseta prolongada de 11 a 40 días post-administración, por lo cual suele administrarse mensualmente y es el más comúnmente usado en nuestra Unidad de Endocrinología³¹. En caso de

pacientes sin tratamiento previo, se debe iniciar con una impregnación de octreotide acuoso a dosis de 50 a 100 mcg vía subcutánea cada 8 horas por 2 semanas, y posteriormente se indica el octreotide LAR a dosis de 20 mg cada 4 semanas (28 días). De existir un control inadecuado de los parámetros bioquímicos (tabla 2) se debe aumentar la dosis a 30 mg cada 28 días.

El segundo análogo de liberación prolongada sintetizado es el lanreotide, el cual está disponible en dos formulaciones: lanreotide de liberación sostenida y el autogel. El lanreotide de liberación sostenida incorpora el principio activo dentro de un micropolímero biodegradable, el cual lleva a una rápida liberación de la droga 1 – 2 horas posterior a la inyección; la vida media del lanreotide de liberación sostenida es de 5 días y por tanto debe ser administrado cada 10 – 14 días. El lanreotide autogel es una preparación de depósito en una solución acuosa supersaturada, con una vida media de 25 días²⁸. En nuestro servicio contamos con poca experiencia en el uso de este medicamento; sin embargo, la misma ha sido satisfactoria. La pauta de administración es de una inyección subcutánea profunda de lanreotide autogel de 90 mg cada 28 días, pudiendo ésta aumentar a 120 mg en caso de evidenciar criterios de actividad de la enfermedad.

Los criterios de uso de los análogos de somatostatina son:

- a) Recomendado en caso de fracaso de la cirugía para alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral²⁶.
- b) Se sugiere su uso como drogas de primera línea cuando hay baja probabilidad de cura quirúrgica, previo a la cirugía (ejemplo: macroadenomas hipofisarios con extensión supraselar)³².
- c) Recomendado para proveer control parcial o total de la enfermedad, entre el tiempo de administración de la radioterapia y el inicio del máximo beneficio derivado de ésta, ya que la mejoría asociada a esta opción terapéutica suele ser lenta²⁶.

Agonistas de la dopamina: Los agonistas de

la dopamina se unen al receptor de dopamina 2 (D2) en la glándula hipofisaria y suprimen la secreción de GH y prolactina en pacientes con acromegalia²⁸. Tres drogas pertenecen a este grupo: bromocriptina, cabergolina y quinagolida. La bromocriptina ha tenido una eficacia moderada al normalizar los niveles de IGF-1 y GH en el 10 y 20% de los pacientes respectivamente³³. Por otra parte el uso diario de esta droga se asoció con efectos adversos tales como náusea, vómito, diarrea, fatiga e hipotensión ortostática³³.

La cabergolina es un agonista de la dopamina de segunda generación que ha demostrado mayor efectividad que la bromocriptina en la normalización de los niveles de GH y de IGF-1, en el 46 y 39% de los casos respectivamente³⁴. Además, la cabergolina presenta una vida media más prolongada lo cual reduce sustancialmente sus efectos adversos y permite su uso dos veces a la semana, por lo cual es la más recomendada. La pauta de administración en el servicio de Endocrinología del IAHULA es de 0,5 mg lunes y jueves. En nuestro medio no tenemos experiencia con el uso de quinagolida y además no existe suficiente evidencia acerca del uso de este fármaco en pacientes con acromegalia, pero datos disponibles en un pequeño número de pacientes mostró una normalización de los niveles de IGF-1 del 41,6%³⁵.

Las situaciones en las cuales los agonistas de la dopamina pueden ser útiles en el tratamiento de la acromegalia son:

- a) Sugerido cuando los pacientes prefieren medicación por vía oral, ya que constituye el único fármaco disponible por esta vía de administración (Evidencia MBC)²⁶.
- b) Sugerido en pacientes seleccionados después de la cirugía, como aquellos con niveles significativamente elevados de prolactina y niveles modestamente elevados de GH y de IGF-1 (Evidencia MBC)²⁶.
- c) Sugerido como terapia combinada, particularmente en pacientes con respuesta parcial a los análogos de

somatostatina (Evidencia BC)³⁶.

Antagonista del receptor de GH: El representante de este grupo es el pegvisomant, el cual es un análogo inyectable de GH, obtenido por ingeniería genética que se une y bloquea la acción de la GH sobre su receptor. La sustitución de aminoácidos en la molécula de GH genera una serie de cambios estructurales que aumentan la afinidad del pegvisomant por el receptor de GH. Además, la pegilación de la molécula aumenta la vida media del fármaco reduciendo su depuración renal y también disminuye la inmunogenicidad de la misma²⁸.

Publicaciones recientes sugieren que la terapia combinada de análogos de somatostatina con pegvisomant puede ser útil en pacientes resistentes a otras modalidades terapéuticas y que no han alcanzado control bioquímico a pesar de la cirugía^{37,38}; sin embargo, en nuestro servicio se tiene poca experiencia con el uso de este fármaco.

Se debe administrar una dosis inicial de 80 mg de pegvisomant por vía subcutánea y a continuación se administrarán 10 mg una vez al día. El lugar de inyección debe ser diferente cada día para prevenir la lipodistrofia. Los ajustes de dosis deben realizarse cada 4 – 6 semanas en base a las concentraciones séricas de IGF-1, con incrementos de 5mg/día sin exceder los 30 mg.

Las situaciones en las que está indicado el uso de pegvisomant son:

- a) Recomendado en pacientes con niveles de IGF-1 persistentemente elevados a pesar del uso de dosis máxima de otros agentes como análogos de somatostatina²⁶.
- b) Sugerido en terapia combinada con análogos de somatostatina, en pacientes con resistencia a la monoterapia²⁶.

Radioterapia

En el pasado, la radioterapia ha jugado un papel importante en el manejo de pacientes con acromegalia. De hecho, a pesar de algunas controversias acerca de su eficacia y seguridad, es todavía usada en algunos centros, particularmente

de Latinoamérica, debido a su bajo costo²³. Actualmente está recomendada para tumores que persisten después de la cirugía en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento médico²⁶. Los niveles de IGF-1 disminuyen muy lentamente después de la radioterapia y el seguimiento puede requerir más de 15 años, además hay eventos adversos asociados con la radioterapia que incluyen pérdida de la visión, necrosis cerebral y complicaciones vasculares, hipopituitarismo y daños neuropsicológicos, por lo cual no suele ser indicado en la Unidad de Endocrinología¹⁷.

Seguimiento

Se recomienda el seguimiento post-quirúrgico a los 3-6 meses, momento en el cual deben determinarse los niveles séricos de GH y de IGF-1, considerando enfermedad activa o controlada de acuerdo a los parámetros descritos en la tabla 2. En caso de discrepancia entre estos valores se debe solicitar GH post-PTOG (Evidencia AC)^{39,40}. Para pacientes que reciben tratamiento médico con análogos de somatostatina o agonistas de dopamina la determinación de GH e IGF-1 al azar son suficientes para el seguimiento. De hecho, la PTOG puede no ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento médico (Evidencia MC)³⁹. En pacientes que reciben pegvisomant, solamente el valor de IGF-1 es útil para el seguimiento (Evidencia AC)⁴¹; el tratamiento con pegvisomant reduce significativamente los niveles de IGF-1, lo cual provoca una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, aumentando paradójicamente los niveles de GH. Por tanto, en pacientes tratados con este fármaco la determinación de GH no puede ser usada para monitorear la actividad de la enfermedad. Para tal fin, la clínica del paciente junto con los niveles de IGF-1 resultan la base del monitoreo (Evidencia AC)⁴⁰.

Se recomienda solicitar RMN cerebral entre 6 – 12 meses posteriores a la cirugía y repetir solamente cuando la evaluación clínica y bioquímica sugieran recurrencia. En caso de enfermedad controlada pudiera solicitarse cada 2 a 3 años⁴⁰. Además, es recomendable realizar evaluaciones periódicas de bioquímica sanguínea que incluyan glucemia en ayuna y lipidograma, así como

estudio ecocardiográfico por parte de personal capacitado. Si el paciente lo amerita, debido a las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al exceso de GH, es necesario el uso hipoglucemiantes orales e incluso insulino-terapia.

Tabla II. Criterios de actividad y control de la Acromegalia.

Estado de la Enfermedad	Criterio	Manejo
Enfermedad Activa	GH al azar $\geq 1 \mu\text{g/L}$ y/o GH posterior a PTOG $\geq 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 elevada. Clínica de actividad.	RM periódica. Monitoreo y tratamiento de comorbilidades. Tratar activamente o cambiar el tratamiento.
Enfermedad Controlada	GH al azar $< 1 \mu\text{g/L}$ o GH posterior a PTOG $< 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 dentro del rango normal para sexo y edad.	No cambiar tratamiento actual.

Fuente: Giustina A, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3141-3148²².

PERSPECTIVAS A FUTURO

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos con la capacidad de actuar sobre múltiples SSR, tal es el caso del pasireotide que se une con alta afinidad a los SSR1, SSR2, SSR3 y SSR5, pudiendo posiblemente tener un efecto terapéutico más potente que los análogos octreotide y lanreotide. De igual forma se han realizado estudios *in vitro* con moléculas quiméricas que tienen afinidad por múltiples SSR y receptores de dopamina; sin embargo será el tiempo y múltiples estudios clínicos los que determinen el uso de estas nuevas drogas en pacientes con acromegalia⁴¹.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Yajaira Zerpa, Lilia Uzcátegui, Ely Velázquez, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Isabel Benítez, Marly Vielma, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Jueida Askoul, Yorgi Rincón, Víctor Gil, Magda Luna, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Gerardo Mora, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lima MM, Bustillos L, Mederico M, Uzcátegui L, Gómez-Pérez R. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. Infor Med 2011; 13: 409-417.
- Holdaway IM, Rajasoorja C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999; 2: 29-41.
- Rajasoorja C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 95-102.
- Holdaway IM, Rajasoorja C, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 667-674.
- Ben-Shlomo A. Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 67-69.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Pathology of pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 2003; 14: 25-39.

8. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new?. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 111:1-7.
9. Scheithauer BW. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 2006; 58: E799.
10. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312:9-17.
11. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1871-1876.
12. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112:1603-1618.
13. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 257-266.
14. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 453-463.
15. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:21.
16. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-152.
17. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-2573.
18. Liote F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 251-276.
19. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 470-476.
20. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-277.
21. Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gomez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 313-319.
22. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
23. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, Garavito G, Guitelman M, Mangupli R, Mercado M, Portocarrero L, Sheppard M. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* 2010; 13: 168-175.
24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-387.
25. De P, Rees DA, Davics N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davics JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567-3572.
26. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-1517.
27. Colao A, Ferone D, Cappabianca D, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3308-3314.
28. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 291-300.
29. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 123-133.
30. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957-2968.
31. McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide-long acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2003; 63: 2473-2499.
32. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4405-4410.

33. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 713-735.
34. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378.
35. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Sarnacchiaro F, Marzullo P, Di Sarno A. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 559-564.
36. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 209-215.
37. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4598-4601.
38. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365: 1644-1646.
39. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 523-527.
40. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-3148.
41. Debono M, Newell-Price J. New formulations and approaches in the medical treatment of acromegaly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 350-355.

CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Luisana Ruíz-Morales¹, Marcos M. Lima-Martínez², Beatriz Quijada¹, Miguel A. Aguirre-Urdaneta^{3,4}.

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela. ²Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar – Venezuela. ³Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida – Venezuela. ⁴Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 26-30

RESUMEN

Objetivo: El objetivo es dar a conocer un caso de Síndrome de Williams-Beuren (SWB).

Caso Clínico: Lactante mayor, masculino de 1 año de edad, quien es remitido a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor. El examen físico reveló peso de 8,300 Kg (P10), talla de 75 cm (P50), potencial genético de talla de 176±10 cm. Normocéfalo, con dismorfia facial caracterizada por frente amplia, nariz corta y ancha, leve oblicuidad palpebral y epicántica, iris marrón estrellado, filtrum largo, mandíbula pequeña, labios prominentes y probable microdoncia. Además, se auscultó soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar y el examen neurológico evidenció hipotonía troncal, leve y armónica, así como déficit de atención. El ultrasonido de tiroides reportó leve hipoplasia de la glándula, y el perfil tiroideo fue compatible con un hipotiroidismo subclínico. El estudio hemodinámico demostró la presencia de estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas.

Conclusiones: El paciente fue diagnosticado con SWB debido a la coexistencia de estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas así como a las características faciales propias de este trastorno. Se estima que la frecuencia de este síndrome es de 1 por cada 7.500 nacidos vivos, pudiendo ser de aparición esporádica y ocurre por delección en 7q11.23. El hipotiroidismo subclínico constituye una de las alteraciones endocrinológicas más frecuentemente encontradas en estos pacientes y se asocia a hipoplasia de la glándula tiroides.

Palabras Clave: síndrome de Williams-Beuren. Hipotiroidismo. Estenosis pulmonar.

ABSTRACT

Objective: To divulge a case of Williams-Beuren Syndrome (WBS).

Clinical case: Toddler, male, 1-year old, referred to the Endocrinology Unit of the Mérida, Venezuela Los Andes University Hospital for presenting hypotonia and psychomotor retardation. At clinical examination he exhibited: weight: 8.3 kg (P10); height: 75 cm (P50); size genetic potential: 176±10 cm; normocephalic, with facial dysmorphism characterized by broad forehead, short and wide nasal bridge, slight palpebral and epicanthic obliquity, brown starry iris, long philtrum, small jaw, bulging lips and probable microdontism. Systolic ejection murmur in pulmonic root. Neurological examination evinced slight and harmonic truncal hypotonia and attention deficit. Ultrasound reported mild thyroid hypoplasia, thyroid profile being compatible with subclinical hypothyroidism. Hemodynamic monitoring confirmed multiple stenosis of pulmonary arteries and peripheral branches.

Conclusion: Patient was diagnosed with WBS because of main branch and peripheral pulmonary artery stenosis concurrent with facial demeanor typical of this disorder. Its occurrence, likely sporadic and due to 7q11.23 deletion, attends one in 7500 live births. Subclinical hypothyroidism, associated to thyroid hypoplasia, is one of the most frequent endocrinological alterations found in these patients.

Key words: Williams-Beuren Syndrome. Hypothyroidism. Pulmonary stenosis.

Artículo recibido en: Noviembre 2012 . Aceptado para publicación en: Enero 2013.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima-Martínez ; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un desorden multisistémico caracterizado por retraso mental, dismorfia facial (fascie de duende) y enfermedad cardiovascular, pudiendo además acompañarse de alteraciones endocrinológicas como hipercalcemia, diabetes mellitus o hipotiroidismo subclínico¹. Esta patología fue descrita en el año 1961 por Williams y cols.² quienes publicaron el hallazgo infrecuente de cuatro pacientes con estenosis supra valvular aórtica, retraso mental y características faciales peculiares. Un año después, Beuren y cols.³ describieron un síndrome similar pero con la adición de estenosis de la arteria pulmonar y anomalías dentales. Posteriormente, en el año 1963 Black y Bonham-Carter⁴ concluyeron que los casos presentados tanto por el grupo de Williams como por el grupo de Beuren correspondían a la misma entidad nosológica debido a las similitudes faciales presentes en los pacientes reportados.

Se estima que la frecuencia del SWB es de 1 por cada 7.500 nacidos vivos⁵, y es causado por una deleción hemicigota en el cromosoma 7q11.23, el cual contiene aproximadamente 28 genes, entre ellos el gen de la elastina (ELN)¹. Se transmite de forma dominante, siendo la mayoría de los casos esporádicos, pero ocasionalmente se ha observado transmisión de la enfermedad por parte de un progenitor afectado^{1,6}.

Presentamos el caso de un lactante mayor de 1 año de edad, quien cursa con SWB e hipotiroidismo subclínico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de lactante mayor, masculino de 1 año de edad, natural y procedente de Tóvar, Estado Mérida, quien es remitido a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor.

Es producto de padres no consanguíneos y sin antecedentes patológicos de importancia; I gesta, embarazo a término, controlado, sin complica-

ciones. Obtenido por parto eutócico simple con un peso al nacer de 2,300 Kg y talla de 46 cm. Recibió lactancia materna exclusiva por 15 días, luego alimentación mixta con fórmula de inicio. Ablactación a los 6 meses con jugos y actualmente incorporado a la dieta familiar.

En cuanto al desarrollo psicomotor destaca sostén cefálico a los 8 meses y para el momento de la evaluación se sentaba con ayuda y no gateaba.

El examen físico reveló peso de 8,300 Kg (P10), talla de 75 cm (P50), potencial genético de talla de 176±10 cm. **Normocéfalo, con dismorfia facial** caracterizada por frente amplia, nariz corta y ancha, leve oblicuidad palpebral y epicántica, iris marrón estrellado, estrabismo, filtrum largo, micrognatia, labios prominentes y probable microdoncia (figura 1). El examen cardiovascular evidenció ápex palpable en IV espacio intercostal con línea medioclavicular, ruidos cardíacos, rítmicos, regulares con soplo sistólico de eyección en foco pulmonar, y al examen neurológico se corroboró la presencia de hipotonía troncal, leve y armónica, así como déficit de atención. No se encontraron alteraciones en el resto de órganos y sistemas.



Figura 1. Vista anterior donde se observan las características faciales descritas en el texto

Los exámenes paraclínicos de hematología completa y química sanguínea se encontraban sin alteraciones. Se solicitó ultrasonido de tiroides que reportó leve hipoplasia de la glándula y el perfil tiroideo demostró una concentración plasmática de tirotrópina (TSH) de 7,34 mUI/mL (VN: 0,3-4,2) con una tiroxina libre de 0,99 ng/dL (VN: 0,8-2), con lo cual se realizó el diagnóstico de hipoti-

roidismo subclínico y se indicó tratamiento con 25 mcg de levotiroxina al día.

En base a los hallazgos auscultatorios, es remitido al servicio de Cardiología, donde se realizó catesterismo que evidenció estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas.

DISCUSIÓN

Las características principales del paciente que presentamos son dismorfia facial (fascie de duende) y estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas lo cual ha sido descrito previamente y es compatible con el SWB. Este trastorno tiene una frecuencia de 1 por cada 7.500 nacidos vivos y es de origen genético⁵. Al respecto, Wang y cols.⁷ analizaron 85 casos diagnosticados clínicamente de SWB, en los cuales demostraron que la delección en 7q11.23 es la responsable del 95% de los casos, siendo la mayoría de ellos esporádicos, tal como se encontró en nuestro paciente debido a la ausencia de antecedentes familiares patológicos.

Uno de los genes afectados en este síndrome es el gen ELN. En modelos animales, la mutación hemicigota de este gen causa una reducción cercana al 50% en la expresión de elastina pero sin provocar alteraciones vasculares⁸. Paradójicamente, los humanos son altamente sensibles a este fenómeno, de tal modo que la misma mutación en ELN causa un incremento de 2,5 veces en la producción de láminas elásticas y células musculares lisas que conllevan a un engrosamiento marcado de la pared arterial y genera un mayor riesgo de enfermedad vascular obstructiva⁸. En un estudio de seguimiento por 30 años realizado por Wessel y cols.⁹ en 59 pacientes con SWB, encontraron la presencia de estenosis supraaórtica en 57 pacientes, estenosis de la arteria pulmonar y ramas periféricas en 49, hipoplasia de la aorta en 24 y coartación de la aorta en 4 sujetos, siendo la corrección de estos defectos de índole quirúrgico en la mayoría de los casos.

Un aspecto patognomónico del SWB son las características faciales de los pacientes, las cuales configuran la denominada "fascie de duende"; sin embargo, Burn¹⁰ en el año 1986 consideró que

este término debía ser desechado, y describió las características faciales comúnmente encontradas que son frente amplia, oblicuidad palpebral, estrabismo, patrón estrellado del iris, puente nasal plano, labios y mejillas prominentes, filtrum largo, barbilla puntiaguda y boca ancha. Es interesante destacar que el patrón estrellado del iris se ha encontrado en estudios oftalmológicos en el 74% de los sujetos con SWB¹¹. El origen de este hallazgo se desconoce, pero el mismo también se evidenció en nuestro paciente.

Los niños con SWB presentan retraso en la adquisición de las habilidades motoras y su coeficiente intelectual varía en un rango de 20 a 105 (en promedio 58)^{1,12}. Las alteraciones cognitivas más frecuentes incluyen pobre integración visual-motora y déficit de atención como en el presente caso; sin embargo, se ha descrito que algunos elementos vinculados con el lenguaje pueden estar aumentados, como lo son el vocabulario, la memoria auditiva y el uso social del lenguaje^{1,12}.

En un estudio realizado por Stagi y cols.¹³ se evaluó la morfología y función tiroidea en 20 sujetos con SWB, con un rango de edad de 1,7 a 34,9 años. Se encontró que 25% de ellos presentaron una elevación de la TSH relacionada con hipoplasia de la glándula tiroidea, la cual se observó en el 70% de los pacientes (como en el presente caso). De igual forma, Selicorni y cols.¹⁴ evaluaron a 95 pacientes con SWB, confirmando el hallazgo tanto de TSH elevada (37,9%) como de hipoplasia de la glándula tiroidea (74,7%). Además, este estudio demostró que la elevación de la TSH declina con la edad, lo cual sugiere que el tratamiento con levotiroxina en estos pacientes no es permanente.

Se destaca que la hipotonía observada en algunos pacientes con SWB no puede atribuirse al hipotiroidismo subclínico. Al respecto, Voit y cols.¹⁵ estudiaron 6 sujetos con SWB con edades comprendidas entre 3 – 25 años, encontrando que 5 de ellos tenían evidencia de miopatía manifestada clínicamente como hipotonía. Las biopsias musculares demostraron el depósito de lípidos en 4 pacientes y cambios en el tamaño de las fibras musculares en 3 de ellos. Los análisis bioquímicos objetivaron deficiencia de carnitina en 3 de los 4

pacientes con evidencia morfológica de depósitos de lípidos, lo cual pareciera justificar el uso de suplementos con carnitina en esta población.

Por su parte, la hipercalcemia encontrada entre el 5 – 50% de los niños con SWB no fue objetivada en nuestro paciente, cuya concentración plasmática de calcio al momento de la evaluación fue de 10,5 mg/dL. La hipercalcemia comúnmente encontrada en el SWB es leve, con niveles de calcio sérico superiores a 11,5 mg/dL, sin embargo, los episodios de hipercalcemia pueden ser asintomáticos o incluso asociarse con síntomas inespecíficos como cólicos, irritabilidad, constipación o hipotonía¹. Varios mecanismos se han propuesto para explicar este fenómeno, entre ellos el incremento en los niveles de vitamina D o la mayor sensibilidad a la acción de esta hormona¹⁶, así como un defecto en la síntesis y liberación de calcitonina¹⁷.

Otra endocrinopatía frecuentemente encontrada en los pacientes con SWB es la diabetes mellitus, cuya prevalencia es incluso mayor que la reportada en los indios Pima de Arizona¹. En un estudio multisistémico de 20 adultos con SWB sometidos a prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), se encontró que 7 de ellos presentaban diabetes mellitus, 9 tenían intolerancia a la glucosa y solamente 2 tuvieron una tolerancia glucídica normal; los otros 2 pacientes ya habían sido previamente diagnosticados con diabetes mellitus por lo cual estaba contraindicada la PTOG¹⁸. La glucemia en ayuna de nuestro paciente fue de 92 mg/dL, sin embargo, la asociación frecuente entre estas dos entidades plantea la realización de exámenes en la adultez para evaluar la tolerancia glucosada en este paciente.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Prof. Carlos Mota por su colaboración en la lectura y edición del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239-252.
2. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-1318.
3. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-1240.
4. Black JA, Bonham-Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 1963; 282: 745-749.
5. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-271.
6. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Research review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 576-608.
7. Wang MS, Schinzel A, Kotzot D, Balmer D, Casey R, Chodirker BN, Gyftodimou J, Petersen MB, Lopez-Rangel E, Robinson WP. Molecular and clinical correlation study of Williams-Beuren syndrome: no evidence of molecular factors in the deletion region or imprinting affecting clinical outcome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 34-43.
8. Li DY, Faury G, Taylor DG, Davis EC, Boyle WA, Mecham RP, Stenzel P, Boak B, Keating MT. Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. *J Clin Invest* 1998; 102: 1783-1787.
9. Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bursch JH. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52: 297-301.
10. Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986; 23: 389-395.
11. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49: 28-31.
12. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 11-16.
13. Stagi S, Bindi G, Neri AS, Lapi E, Losi S, Jenuso R,

- Salti R, Chiarelli F. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005; 63: 456-460.
14. Selicorni A, Fratoni A, Pavesi MA, Bottigelli M, Arnaboldi E, Milani D. Thyroid anomalies in Williams syndrome: investigation of 95 patients. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1098-1101.
15. Voit T, Kramer H, Thomas C, Wechsler W, Reichmann H, Lenard HG. Myopathy in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 521-526.
16. Garabedian M, Jacqz E, Guillozo H, Grimberg R, Guillot M, Gagnadoux M-F, Broyer M, Lenoir G, Balsan S. Elevated plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and an elfin facies. *N Eng J Med* 1985; 312: 948-952.
17. Culler FL, Jones KL, Deftos LJ. Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 720-723.
18. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, Schultz RT, Pober BR. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 131: 255-264.

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 300 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 imagenología; 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 una 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 planilla en relación con: 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 correspondencia, 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 aquellos 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.