

REVISTA ARGENTINA DE
**ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**

2024

VOLUMEN
61

NÚMERO
3

ISSN 0326-4610/BUENOS AIRES
Indizado en CHEMICAL ABSTRACTS,
EMBASE/EXCERPTA MEDICA,
LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASES
y SciELO ARGENTINA

www.raem.org.ar

 **SAEM**
SOCIEDAD
ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO
Asociación Civil

 **FASEN**
FEDERACION ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGIA

RAEM

REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

DIRECTOR EDITORIAL

Oswaldo Juan Ponzo

Médico Endocrinólogo. Doctor en Ciencias Fisiológicas-UBA.
Profesor Titular de Fisiología Humana. Facultad de Medicina, UBA.
Director del Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Fisiología. Facultad de Medicina, UBA.
Médico de planta del Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

EDITORES ASOCIADOS

Sergio Mario Aszpis

Médico Endocrinólogo.
Consultor Iade. División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires. Argentina.
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y de la Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.
Presidente de SAEM (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo).

Cristina Faingold

Médica Endocrinóloga.
Responsable Médico Servicio de Endocrinología y Diabetes, UA Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.
Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA.
Médica de planta Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Argentina.

Ana María Orlandi

Médica Especialista en Endocrinología.
Jefe de Sector Tiroides de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Alvarez". Buenos Aires. Argentina.

TESORERA

Rosana Sklate

Médica Endocrinóloga
Coordinadora Sección Endocrinología Hospital Tornú. Buenos Aires. Argentina.
Directora Carrera Especialistas en Endocrinología UBA - Sede Hospital Tornú
Tesorera SAEM

COMITÉ EDITORIAL

Marcos S. Abalovich

Médico Especialista en Endocrinología.
Jefe de la División Endocrinología. Hospital Carlos G. Durand Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Pablo Arias

Médico Endocrinólogo y Doctor en Medicina.
Profesor Titular de Fisiología Humana en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

Hugo R. Boquete

Médico Especialista en Endocrinología. Endocrinólogo Infantil
Jefe de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Álvarez". Buenos Aires. Argentina.

Gabriela Brenta

Médica Especialista en Endocrinología. Coordinadora del Sector Tiroides, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.

Alicia Gauna

Médica Especialista en Endocrinología
Jefa División Endocrinología. Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

Mirtha Guitelman

Médica Especialista en Endocrinología.
Coordinadora Neuroendocrinología, División Endocrinología. Hospital Carlos G Durand. Buenos Aires. Argentina.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor. Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor.

Nota. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

ISSN: 0326-4610

RAEM

REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Luis Grosebacher

Médico Endocrinólogo.
Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Pablo Knoblovits

Médico Especialista en Endocrinología.
Jefe de la Sección Andrología Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Ester M. Pardes

Doctora en Medicina, Facultad de Medicina, UBA. Médica Especialista en Endocrinología, UBA
Docente Autorizada UBA.
Médica de Planta de la División Endocrinología del Hospital JM Ramos Mejía, a cargo del Sector Suprarrenal. Buenos Aires. Argentina.

Claudia Pellizas

Bioquímica, Farmacéutica y Doctora en Ciencias Químicas.
Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBIC- CONICET), Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba. Argentina.
Investigador Principal de CONICET y Profesor Asociado de la FCQ-UNC. Córdoba. Argentina.

Claudia Sedlinsky

Médica Especialista en Endocrinología
Coordinadora del Sector Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIO MM), Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina.

María Jimena Soutelo

Médica Endocrinóloga (UBA) especializada en diabetes (SAD).
Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Churrucá Visca.

EDITORES CONSULTOS

Marta Beatriz Barontini

Médica Consultora en Endocrinología. Doctora en Medicina.
Ex Miembro de la Carrera del Investigador Científico. Categoría: Investigador Superior CONICET.
Ex Directora del Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr Cesar Bergadá. Hospital de Niños R. Gutiérrez CEDIE- CONICET. Buenos Aires. Arg.
Codirectora de la Maestría: Fisiopatología, Bioquímica y Clínica Endocrinológica. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral. Pilar. Argentina.

Ricardo S. Calandra

Especialista en Endocrinología y Andrología.
Investigador Superior y Emérito, CONICET. Laboratorio de Endocrinología Molecular de la Reproducción. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Buenos Aires. Argentina.

Denise Pires de Carvalho

Médica. Profesora Titular. Univer. Federal do Rio de Janeiro. Janeiro. Brasil.

Alberto Benjamín Chervin

Especialista y Consultor en Endocrinología.
Presidente de SAEM 2014-2015.
Co coordinador de Endocrinología Hospital Santa Lucía 1983-2015. Buenos Aires. Argentina.

José Costa Gil

Médico - Doctor en Medicina - Doctor Honoris Causa
Director Maestría en Diabetes Mellitus. Posgrado - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Alejandro F. De Nicola

Médico y Doctor en Medicina.
Investigador Superior del CONICET y Presidente de la Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental.
Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET. Buenos Aires. Arg.

James Fagin

Médico.
Jefe División de Subespecialidades Médicas. Miembro del Programa de Patogénesis y Oncología Humana. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. USA. Profesor de Medicina. Weill Cornell Medical College. USA.

Hugo Fideleff

Médico Endocrinólogo. Asistente extranjero, Facultad de Medicina de París, Francia. Consultor honorario unidad de endocrinología, Hospital Álvarez. Buenos Aires. Argentina.

Guillermo Juvenal

Doctor en Ciencias Químicas.
Jefe División Bioquímica Nuclear, CNEA. Buenos Aires. Argentina.
Investigador CNEA-CONICET.

Susana Mabel Leiderman

Médica Especialista en Endocrinología.
Consultora de la Sección Ginecología Endocrinológica del Servicio de Ginecología del Hospital de Clínicas. Buenos Aires. Argentina.

Oscar Levalle

Médico, Especialista en Endocrinología y Andrología.
Consultor Honorario de la División Endocrinología, Hospital Carlos Durand. Buenos Aires. Argentina.

Hugo E Scaglia

Bioquímico.
Ex profesor adjunto a cargo de la cátedra de Fisiología. Carrera: Bioquímica UNLP. Co-Director de laboratorio de Análisis Bioquímicos Endocrinológicos (IABE SRL). La Plata. Argentina.

León Schurman

Médico Endocrinólogo.
Ex Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Luis Güemes, Haedo. Prov. Buenos Aires. Argentina.
Investigador del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIO MM), Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina.

Adriana Seilicovich

Doctora en Medicina.
Investigadora Superior de CONICET en INBIOMED (UBA-CONICET), Facultad de Medicina, UBA
Profesora Titular Consulta en Departamento de Biología celular e Histología, Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIO MM), Buenos Aires. Argentina.

Isaac Sinay

Médico Endocrinólogo.
Asesor de la Unidad de Diabetes. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Hernán Tala Jury

Médico cirujano, especialista en Endocrinología. Subespecialista en enfermedades tiroideas y Cáncer de tiroides
Jefe centro de tiroides, Clínica Alemana: Santiago de Chile. Chile.

RAEMREVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Autoridades 1955-2024

Año	Directores Editoriales	Editores Asociados
1955-1956	Alberto B. Houssay	Guillermo Jauregui, Roberto M. Pinto, Juan Reforzo Membrives, Ricardo Rodriguez
1957-1958	Alberto B. Houssay	Guillermo Jauregui, Roberto M. Pinto, Armando Tachella Costa, Ricardo Rodriguez
1959	Alberto B. Houssay	Carlos A. Campos, Esteban Montuori, Juan C. Penhos, Armando Tachella Costa
1960	Roberto Soto	Agustín Álvarez, Osvaldo Degrossi, Günther A. Fromm, Esteban Montuori
1961	César Bergada	Grato E. Bur, Eduardo Fideleff, C. N. Forster, Exequiel Hecker, Floro Müller, Marcelo Pico, Günther A. Fromm
1962	César Bergada	Néstor O. Bianchi, Grato E. Bur, Eduardo Fideleff, César N. Forster, Exequiel Hecker, Floro Müller, Jorge Salvaneschi, Günther A. Fromm
1963	César Bergada	Néstor O. Bianchi, Grato E. Bur, Osvaldo Degrossi, Eduardo Fideleff, César N. Forster, Exequiel Hecker, Floro Müller, Jorge Salvaneschi, Günther A. Fromm, Jorge Rosner
1964	Günther A. Fromm	César Bergada, Néstor O. Bianchi, Grato E. Bur, Osvaldo Degrossi, Eduardo Fideleff, César N. Forster, Exequiel Hecker, Floro Müller, Jorge Salvaneschi, Jorge Rosner
1965	Jorge M. Rosner	Noe Altschuler, César Bergada, Néstor O. Bianchi, Grato E. Bur, Antonio Codevilla, Vilma Dahl, Osvaldo Degrossi, Jorge Salvaneschi, Günther A. Fromm, Jorge Rosner
1966	Ernesto Rosenblit	Noe Altschuler, Néstor O. Bianchi, Antonio Codevilla, Vilma Dahl, Osvaldo Degrossi, Francisco Diez, Enrique Martínez Montes, Ernesto Rosenblit, Ricardo J. Sánchez, Juan B. Scarpa, Alfredo R. Vitale
1967	Francisco Diez	Noe Altschuler, Laureano Carneiro, Ismael de Forteza, Francisco Diez, Elena K. de Galan, Héctor Mora, Luis Rabinovich, Ernesto Rosenblit, Emilio Salvati, Juan B. Scarpa, Alfredo R. Vitale
1968	Noe Altschuler	Amilcar Arguelles, Laureano Carneiro, Rodolfo Chiari, Ismael de Forteza, Elena K. de Galan, Martio Janches, Félix Mollerach, Héctor Mora, Bernardo Nusimovich, Hilda Parisier, Luis Rabinovich
1969	Laureano Carneiro	Rodolfo Chiari, Ismael de Forteza, Mario Janches, Carlos Mautalen, Félix Mollerach, Hugo Niempomiszczce, Hilda Parisier, Luis Rabonovich, Marco Rivarola, Atilio Saffirio, Isaac Sinay
1970	Ismael E. de Forteza	Cecilia Hoffman, Carlos Mautalen, Hugo Niempomiszczce, Marco Rivarola, Atilio Saffirio, Isaac Sinay, Victor Sporn
1971	Ismael E. de Forteza	Cecilia Hoffman, Carlos Mautalen, Hugo Niempomiszczce, Marco Rivarola, Atilio Saffirio, Isaac Sinay, Victor Sporn
1972	Sara Schnitman	Jorge Blaquier, Abraham Guileman, Marta Barontini, Juan Carlos Hoschoian, Susana Leiderman, Mario Pisarev
1973	Luciano Debeljuk, Ismael E de Forteza, Jaime A. Moguilevsky	Hugo Daskal, Antonio M Mancini, Frankling, Nudemberg Bestard, Pablo Scacchi, Angel Widder
1974-1982	No publicada	
1983-1986	Aldo Lanaro	Osvaldo Degrossi, Juan Hoschoian, Jaime Moguilevsky, Jorge Razumny, Zulema Man, Franco Von Der Walde, Ana L.Cagide
1987	Aldo Lanaro	Osvaldo Degrossi, Juan Hoschoian, Zulema Man, Franco Von Der Walde
1988-1989	Aldo Lanaro	Osvaldo Degrossi, Elina B. Degrossi, Juan Hoschoian, Zulema Man, Marco Rivarola, Isaac Sinay, Franco Von Der Walde
1990-1994	Abraham Guitelman	Juan Hoschoian, León Schurman
1995	Abraham Guitelman	Osvaldo Degrossi, León Schurman
1996-1997	Hugo Scaglia	Osvaldo Degrossi, Isaac Sinay
1998-2005	Hugo Scaglia	Osvaldo Degrossi, Héctor Jasper
2006-2010	Oscar Levalle	Osvaldo Degrossi, Héctor Jasper
2011-2013	Guillermo Juvenal	Osvaldo Degrossi, Héctor Jasper
2014-2015	Guillermo Juvenal	Jose Costa Gil, Osvaldo Degrossi, Héctor Jasper, Ariel Sanchez
2016-2019	Guillermo Juvenal, Sergio Aszpis	Jose Costa Gil, Héctor Jasper, Ariel Sánchez
2020-2024	Osvaldo J. Ponzó	Sergio Aszpis, Cristina Faingold, Ana María Orlandi



COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA
METABOLISMO

Presidente

Dr. Nicolás Marcelo Vitale

Vicepresidente

Dra. Susana Mallea Gil

Secretaria

Dra. Karina Miragaya

Prosecretaria

Dra. Gabriela Brenta

Tesorero

Dr. Eduardo Faure

Protesorero

Dr. Javier Farías

Vocales

Dra. Mónica Loto
Dra. Carla Boquete
Dr. Juan Manuel Lazzati
Dra. Amelia Rogozinski
Dra. Soledad Sosa
Dra. Evangelina Giacocia

Vocales Suplentes

Dr. Lucas Gutnisky
Dra. Julieta Tkatch
Dra. Mariela Glerean



COMISIÓN DIRECTIVA DE FEDERACIÓN
ARGENTINA DE SOCIEDADES DE
ENDOCRINOLOGÍA

Presidente

Dr. Juan Patricio Nogueira

Vicepresidente

Dr. Luis Agustín Ramírez Stieben

Secretaria

Dra. Cecilia Carrizo

Prosecretaria

Dra. Estefanía Pustilnik

Tesorero

Dr. Rubén Lutfi

Protesorero

Dr. Horacio Rojas

Vocales

Dr. Pablo Ferrada
Dra. Andrea Amaro
Dra. Romina López

Vocales Suplentes

Dra. Graciela Zanutto
Dra. Cintia Abate

Miembros de Junta Fiscalizadora

Dr. Marcos Ferreyra
Dra. Marisa Asano

Miembros de Junta Fiscalizadora Suplente

Dra. Lucia Bonetto González
Dra. Claudia Ávila

Volúmen 61 #3 2024

Sumario | Contents

CARTA DEL EDITOR

Prof. Dr. Osvaldo J. Ponzo. Director Editorial de RAEM 7

TRABAJO ORIGINAL

Evolución favorable de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y respuesta indeterminada al tratamiento inicial 8

CALABRETTA JM*, IGLESIAS ML, CALIFANO I.

La hemitiroidectomía es una alternativa quirúrgica eficaz para pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo de recurrencia 16

JERKOVICH F., CAVALLO A., FASSI J., GUERRA J., ZUND S., NEGUERUELA MC., FAURE E., BIELSKI L., REYES A., BRENTA G., PITOIA F.

From infection to autoimmunity: ZnT8-mediated molecular mimicry in the triggering of post-COVID 19 type 1 diabetes mellitus 26

DE OLIVEIRA ANDRADE LJ; MATOS DE OLIVEIRA LC, MATOS DE OLIVEIRA GC, VINHAES BITTENCOURT AM, PEIXOTO SILVA C, MATOS DE OLIVEIRA L.

Vinculación entre el Findrisc. Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular comparativo mediante 3 scores en una cohorte de pacientes con hipotiroidismo 36

DULCEY SARMIENTO L.A. AMAYA MUÑOZ M.C. LIZCANO MANRIQUE A.P. GUTIERREZ PRIETO E.Y. GOMEZ J.A. HERNANDEZ J. BLANCO PIMIENTO E.C. CILIBERTI M.P. QUINTERO ROMERO A

Factores relacionados a presión arterial elevada en trabajadores universitarios 43

MARTINELLI MI, MANNI D, COSTA L, BERTA E, RECCE C

CASO CLÍNICO

Treatment of prediabetes with sodium glucose type 2 cotransporter inhibitors (SGLT2 inh)?: report of a non obese, non insulin resistant patient with impaired glucose tolerance treated with dapagliflozin 49

INSUA A.

MONOGRAFÍA

Impacto de la dislipidemia en el embarazo 52

ACEVEDO MF, SOUTELO MJ, LUTFI R

Carta del Editor



En estos últimos cinco años desde que el presente Comité Editorial asumió sus funciones se ha logrado un crecimiento notable de nuestra querida RAEM en el más amplio de los aspectos. Entre ellos cabe mencionar logros como la digitalización de todos los números desde su creación, allá por el año 1955 hasta la actualidad. Esto permite actualmente la búsqueda sencilla de cualquier número y artículo que el lector desee en la página web. Por supuesto, éste fue acompañado por un gran cambio en el diseño de la página web de la revista, con la aplicación de nueva tecnología que permitió modernizarla de acuerdo a los requerimientos necesarios para un fácil uso por parte de los lectores. Esto permite por un lado tener el archivo de cada artículo en versión pdf, pero además poder visualizarlo de cualquier dispositivo móvil en formato de versión web sin necesidad de tener la versión pdf. Esta modernización del diseño de la página web no sólo permite un uso más ordenado y sencillo, sino que incorporó un buscador por palabra clave, autor o título de trabajo para una búsqueda más rápida para el lector. Por otra parte, se desarrolló e incorporó a la página web, una plataforma de carga virtual de trabajos que permite el ingreso de los manuscritos enviados por autores, en una forma única y organizada; lo que unifica criterios y mejora la organización del material enviado por autores, para ser considerados en su publicación.

Cabe mencionar también la puesta en marcha de una base de datos que permite que, vía email, cada socio de SAEM y FASEN tenga una llegada de cada número nuevo publicado en forma inmediata. Junto a estos avances quiero resaltar el creciente aporte de trabajos científicos provenientes de países de Latinoamérica y de otras regiones del mundo.

No es menos importante mencionar el desarrollo de la Jornada al mejor trabajo original publicado en el año 2021 durante la jornada virtual “Premio al Mejor Trabajo Científico RAEM 2021 – Dr. Guillermo Juvenal”. También como reconocimiento histórico, se incorporó en la página web los nombres, así como los años en los que ejercieron dicho cargo, de todos aquellos directores de RAEM desde su creación hasta la actualidad.



Quiero agradecer al todo el Comité editorial por el apoyo y el aporte brindado en estos últimos cinco años de arduo trabajo para el mejoramiento de nuestra RAEM en todos los aspectos. Quiero agradecer muy especialmente a la Tesorera Dra. Rosana Sklate y los editores asociados Dr. Sergio Aszpis, Dra. Ana María Orlandi, Dra. Cristina Faingold que sin su ayuda no hubieran sido posible tantos cambios positivos.

Especial mención para aquellos colaboradores que hoy ya no se encuentran entre nosotros, pero han aportado en su momento una desatada ayuda a llevar adelante la RAEM, los doctores Marcos Abalovich y Hugo Scaglia. Ha sido un honor haber dirigido estos cinco años esta revista científica de tanto prestigio e historia para el desarrollo del conocimiento científico en el área de la endocrinología y metabolismo; y haber sido acompañado en mis funciones por un excelente equipo editorial. Es mi sueño que el futuro encuentre a RAEM en una superación constante tanto a nivel académico como de cantidad de trabajos publicados, así como con mayor impacto internacional de sus publicaciones.

PROF. DR. OSVALDO J. PONZO

Director Editorial de RAEM

1 de septiembre de 2024

Trabajo Original



Evolución favorable de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y respuesta indeterminada al tratamiento inicial

CALABRETTA JM*, IGLESIAS ML, CALIFANO I.

Departamento de Endocrinología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 27 de noviembre de 2023

Revisión: 24 de abril de 2024

Aceptado: 11 de mayo de 2024

Palabras clave:

Carcinoma diferenciado de tiroides

respuesta indeterminada

tiroglobulina

anticuerpos antitiroglobulina

RESUMEN

La información sobre la evolución de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y respuesta indeterminada (RI) al tratamiento inicial es escasa.

Objetivo: a) Evaluar la evolución a largo plazo de pacientes con RI, b) describir la evolución según el tipo de RI (anticuerpos anti tiroglobulina (aTg) positivos vs. tiroglobulina (Tg) positivo y c) determinar los factores relacionados con pronóstico adverso en esta población.

Estudio retrospectivo de 58 pacientes con CDT y RI luego de tiroidectomía total y ablación con I^{131} . La población se dividió en dos grupos: aTg (+) y Tg (+). Luego de una mediana de seguimiento de 6,2 años, se encontró enfermedad estructural en 3,4% de los casos, todos pertenecientes al grupo Tg (+). La RI final fue más frecuente en el grupo aTg (+), (75% vs. 23% del grupo Tg (+), $p < 0,0005$); fue causada por niveles descendentes de aTg en 83% de los casos. Los pacientes que en el último control tuvieron RI o excelente tuvieron menor diámetro tumoral al diagnóstico (11,5 vs 44,4 mm, $p < 0,03$), menor proporción de casos de alto riesgo (14,8 vs 60%, $p < 0,02$), y menores niveles de Tg preablación (10,1 vs 42,9 ng/ml, $p < 0,03$) comparados con los pacientes que tuvieron persistencia bioquímica o estructural.

La mayoría de los pacientes con RI tuvieron evolución favorable. Solo se encontró enfermedad estructural en pacientes Tg (+). Los pacientes con evolución final desfavorable tuvieron parámetros de riesgo iniciales adversos. Las estrategias de manejo deben adecuarse a estos hallazgos.

*Autor para correspondencia: matiascalabretta@gmail.com

ABSTRACT

Keywords:

Differentiated thyroid carcinoma
indeterminate response
thyroglobulin
antithyroglobulin antibodies

Data on long term outcomes of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) with indeterminate response to initial treatment (IR) is lacking.

Objective: a) to assess long term outcomes of patients with IR, b) to describe differences in evolution according to type of IR positive anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) vs positive thyroglobulin (Tg) and c) to determine factors related to worse prognosis in this population

Retrospective study of 58 DTC patients with IR after total thyroidectomy and radioiodine ablation. Population was divided in two groups: TgAb (+) and Tg (+). After a median follow-up of 6,2 years, structural disease was found in 3,4% of cases, all of them in the Tg (+) group. Final IR were more frequent in the TgAb (+) group (75% vs 23% in the Tg (+) group, $p < 0,0005$); they were caused by declining TgAb levels in 83% of cases. Patients with final excellent and IR had smaller tumor at diagnosis (11,5 vs 44,4 mm, $p < 0,03$), initial high risk was less frequent (14,8 vs 60%, $p < 0,02$), and preablation Tg levels were lower (10,1 vs 42,9 ng/ml, $p < 0,03$) compared with patients with structural or biochemical persistence.

Most patients with IR had favorable outcomes. Structural disease was found only in patients with Tg (+). Patients with worse final outcomes had adverse initial parameters. Management strategies should be tailored according to these findings.

INTRODUCCION

La incidencia anual del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se triplicó a lo largo de las últimas tres décadas^(1,2). La mayoría de los casos corresponden a tumores pequeños con bajo riesgo de mortalidad y recurrencia⁽²⁾, por lo que adaptar las estrategias terapéuticas es imprescindible para reducir la morbilidad y costos ocasionados por el tratamiento⁽³⁾.

Los sistemas de estadificación implementados al momento del diagnóstico, como los propuestos por la American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC)⁽⁴⁾ y la American Thyroid Association (ATA)⁽¹⁾, permiten estimar el riesgo individual de mortalidad y recurrencia, respectivamente. De este modo, se adapta el tratamiento inicial y la modalidad de seguimiento a lo identificado por medio de estas clasificaciones. La información provista por estos sistemas se basa en parámetros estáticos, y por lo tanto, los riesgos estimados inicialmente pueden variar significativamente a lo largo del tiempo.

La evaluación de riesgo dinámico se obtiene durante los primeros dos años luego del tratamiento inicial, y considera la respuesta al mismo, redefiniendo el riesgo actual individual de cada paciente. Esta estratificación distribuye a los pacientes en cuatro categorías: a) respuesta excelente (pacientes sin evidencia clínica, estructural ni bioquímica de enfermedad), b) respuesta estructural incompleta (enfermedad locoregional o a distancia evidenciada clínicamente o por estudios de diagnóstico por imágenes), c) respuesta bioquímica incompleta (niveles anormales de tiroglobulina (Tg) o niveles en ascenso de anticuerpos antitiroglobulina (aTg) y d) respuesta

indeterminada (RI) (hallazgos que no pueden definirse como malignos). Esta división es fundamental para el manejo continuo de los pacientes, dado que correlaciona mejor con la evaluación final que los sistemas de la AJCC/UICC y ATA⁽⁵⁻⁷⁾.

Luego de la tiroidectomía y la ablación con radioyodo, la RI al tratamiento inicial se define como a) hallazgos no específicos en estudios de imágenes, b) captación leve en el rastreo corporal total con I¹³¹, c) niveles de Tg estimulada entre 1-10 ng/ml o de Tg no estimulada detectable pero < 1 ng/ml y/o d) niveles estables o en descenso de aTg, en ausencia de enfermedad estructural⁽¹⁾.

La RI se encuentra en el seguimiento de 8-20% de los CDT. Según el riesgo de recurrencia inicial de ATA, las RI ocurren en 12-29% de los pacientes de bajo riesgo, 8-23% de los de riesgo intermedio y 0-4% de los casos de alto riesgo^(6,8). Los pacientes con RI pueden desarrollar enfermedad estructural en 4-19.5 % de los casos⁽⁸⁻¹³⁾.

Si bien la mayoría de los pacientes con RI no evidenciarán enfermedad estructural, los factores predictores de evolución a largo plazo no están bien identificados. Se refirió que niveles de Tg estimulada superiores a 3.1 ng/ml fueron predictores de enfermedad estructural⁽¹⁰⁾ y que los niveles en ascenso de Tg no estimulada también se asociaron a enfermedad progresiva⁽¹²⁾. La ecografía de cuello y la determinación de niveles de Tg y aTg son los principales instrumentos para el seguimiento del CDT. No obstante, la frecuencia con que deben efectuarse, y la necesidad de incluir otros estudios de diagnóstico por imágenes o funcionales no está establecida^(6,14).

Los objetivos del presente estudio son a) evaluar la evolución a largo plazo de los pacientes con CDT y RI al tratamiento inicial, b) investigar diferencias en el estado final de pacientes con RI definidos según niveles de aTg vs Tg y c) evaluar los factores relacionados con la evolución adversa en esta población de pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Se revisó retrospectivamente una base de datos de pacientes diagnosticados con CDT desde 2004 a 2019 que fueron seguidos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación con radioyodo que presentaron RI al tratamiento inicial. La linfadenectomía del compartimiento central y/o lateral se efectuó según hallazgos prequirúrgicos. Los pacientes se estadiaron mediante el sistema de AJCC/UICC TNM⁽⁴⁾, y el riesgo de recurrencia se estableció utilizando el sistema de estratificación de riesgo de ATA 2015⁽¹⁾. Las actividades de radioyodo administradas fueron entre 30-200 mCi; la dosis se indicó según la estratificación de riesgo.

El seguimiento se efectuó en todos los casos mediante la determinación de niveles de Tg (basales y/o estimulados según correspondiese) y aTg medidos por electroquimioluminiscencia (Elecsys Roche Cobas e411, con una sensibilidad funcional de 0.2 ng/ml para Tg y 22 UI/ml para aTg)⁽¹⁴⁾ y ecografía cervical. Otros estudios de imágenes y/o funcionales (tomografía computada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones con ¹⁸FDG y/o rastreo corporal con I¹³¹) se efectuaron selectivamente, según se considerase necesario (en casos de niveles de Tg en ascenso, aTg persistentemente positivos y/o pacientes de alto riesgo).

La respuesta al tratamiento se evaluó 6-24 meses luego de la terapia inicial, según el riesgo individual de cada paciente⁽¹⁾.

Se incluyeron pacientes con RI según los siguientes criterios: a) niveles de Tg estimulada entre 1-10 ng/ml luego de suspensión del tratamiento con levotiroxina, b) niveles de Tg no estimulada detectables pero <1 ng/ml, c) curva de aTg estable o en descenso en ausencia de enfermedad estructural. Los pacientes se dividieron en dos grupos: a) Tg (+): Tg estimulada 1-10 ng/ml o Tg no estimulada detectable pero <1 ng/ml y b) aTg (+): niveles estables o en descenso de aTg en ausencia de enfermedad estructural.

Se excluyeron pacientes a) tratados con lobectomía, b) no ablacionados con radioyodo, c) en los que las determinaciones de Tg/aTg no se efectuaron con el mismo método durante todo el seguimiento, d) en los que la RI fue exclusivamente por hallazgos inespecíficos en los estudios de imágenes.

El estado al final del seguimiento se evaluó por medio de ecografía cervical y determinación de Tg estimulada (post suspensión de levotiroxina) y/o no estimulada (según lo indicado en cada caso). Ante niveles de Tg o aTg en ascenso o

hallazgos ecográficos sospechosos, se efectuaron estudios diagnósticos adicionales. El estado final se recategorizó como: 1) respuesta excelente (Tg estimulada indetectable y/o basal <0,1 ng/ml con aTg negativos); 2) RI (en caso de persistencia de hallazgos bioquímicos inespecíficos); 3) respuesta bioquímica incompleta (en caso de niveles de Tg >1 ng/mL bajo terapia con levotiroxina ó >10 ng/ml luego de suspensión de levotiroxina o niveles de aTg en ascenso); y 4) respuesta estructural incompleta, evidencia de enfermedad local o a distancia en la evaluación clínica o los estudios de imágenes.

Las variables continuas se expresaron como media (\pm SD) o mediana y rango, según correspondiese. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Los datos se analizaron con la prueba de "t" de Student ó prueba U de Mann-Whitney para variables continuas; la prueba de Chi-cuadrado se utilizó para variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El software SPSS (versión 21, SPSS Chicago, II) se utilizó para efectuar el análisis estadístico. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Oncología AH Roffo (n° Ci000085).

RESULTADOS

Del total de 408 pacientes con CDT evaluados, 78 (19,1%) presentaron RI al tratamiento inicial. Veinte pacientes se excluyeron (tiroidectomía menos que total (n=2), no ablacionados (n=8), cambios en el método de laboratorio durante el seguimiento (n=10), por lo que finalmente se analizó la información de 58 pacientes (Figura 1).

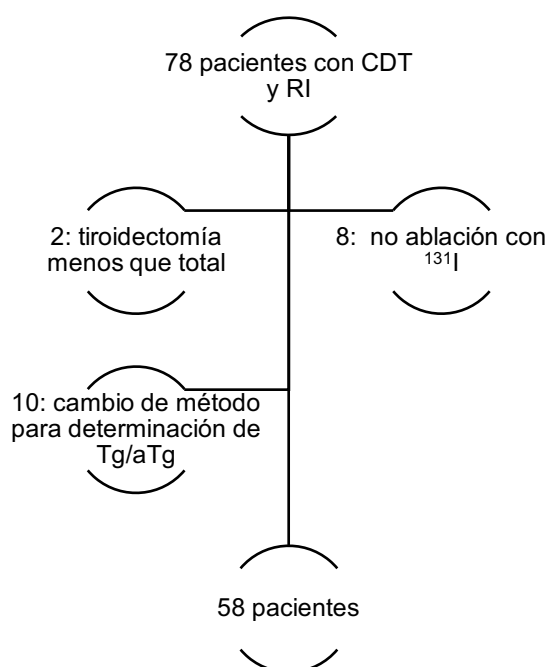


Figura 1. Diagrama de selección de pacientes. CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; RI: respuesta indeterminada; Tg: tiroglobulina; aTg: anticuerpos antitiroglobulina.

Las características demográficas, clínicas y patológicas de 58 pacientes con CDT y RI al tratamiento inicial se muestran en la tabla 1. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (83%) y <55 años al momento del diagnóstico (76%). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma papilar de tiroides (96%), y, entre estos, el subtipo clásico fue el más prevalente (72%). Los tumores fueron mayores a 1 cm en 91% de los casos; el compromiso ganglionar se diagnosticó en 49%. La mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad estadio I según AJCC/UICC. Tres pacientes fueron tratados con radioterapia externa debido a invasión de la vía aérea. Las características de los pacientes con RI de ambos grupos, Tg (+) y aTg (+) fueron similares, excepto por una mayor proporción de mujeres en el grupo aTg (+) (96 vs 74%, $p < 0.026$).

TABLA I. Características clínico-patológicas de 58 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y respuesta indeterminada al tratamiento inicial.

Grupo	Total (n=58)	aTg (+) (n=24)	Tg (+) (n=34)	p
Edad (años) (media) (\pm SD)	44 (+/-12.7)			
<55 años	44 (76%)	46,1 (\pm 12,7)	42,4 (\pm 12,7)	ns
\geq 55 años	14 (24%)			
Femenino	48 (83%)	23 (96%)	25 (74%)	0,026
Masculino	10 (17%)	1 (4%)	9 (26%)	
Histología				
Carcinoma papilar clásico	42 (72%)	18 (75%)	24 (70%)	ns
Carcinoma papilar variante folicular	9 (16%)	4 (17%)	5 (15%)	ns
Otro	7 (12%)	2 (8%)	5 (15%)	ns
Diámetro del tumor primario (mm) [rango]	26 [4-90]	22.13 [8-50]	29.51 [4-90]	0,08
T1	21 (36%)	13 (54%)	8 (23%)	ns
T2	18 (31%)	6 (25%)	12 (35%)	ns
T3	9 (16%)	1 (4%)	8 (24%)	ns
T4	8 (14%)	3 (13%)	5 (15%)	ns
Tx	2 (3%)	1 (4%)	1 (3%)	ns
N0	23 (40%)	8 (33%)	15 (43%)	ns
N1a	12 (21%)	9 (38%)	3 (9%)	ns
N1b	17 (29%)	6 (25%)	11 (32%)	ns
Nx	6 (10%)	1 (4%)	5 (16%)	ns
M0	54 (93%)	22 (92%)	32 (94%)	ns
M1	1 (2%)	0	1 (3%)	ns
Mx	3 (5%)	2 (8%)	1 (3%)	ns
Riesgo de recurrencia (ATA)				
Bajo	20 (35%)	9 (37%)	11 (32%)	ns
Intermedio	24 (41%)	10 (42%)	14 (41%)	ns
Alto	13 (22%)	5 (21%)	8 (24%)	ns
Desconocido	1 (2%)	0	1 (3%)	ns
Tiempo de evaluación de respuesta al tratamiento inicial (meses) mediana [rango]	16,31 [7,1-87]	16,51 [9,7-35]	15,88 [7,1-87]	ns

Tg (+): tiroglobulina estimulada 1-10 ng/ml o tiroglobulina no estimulada detectable pero <1 ng/ml aTg (+): niveles de anticuerpos antitiroglobulina estables o descendentes en ausencia de enfermedad estructural.

Los pacientes Tg (+) tuvieron promedio de Tg preablación de 17,7 ng/ml \pm 30; al momento de evaluar respuesta al tratamiento inicial, el promedio de niveles de Tg fue de 2,9 \pm 2,26 ng/ml. El promedio de niveles de aTg en el grupo aTg (+) fue de 471,6 \pm 636 UI/ml.

La mediana de seguimiento fue de 74.7 meses [rango: 9.9-190], y fue mayor en el grupo Tg (+) (82 meses [rango: 28-190] vs. 62 meses en el grupo aTg(+) 62 [rango: 10-162], $p < 0,05$).

En cuanto a terapias adicionales, un paciente con aTg persistentemente elevados recibió una dosis adicional de I131 (100 mCi), y evidenció RI en la última consulta. En el grupo Tg (+) seis pacientes recibieron tratamientos adicionales; todos ellos recibieron radioyodo. Dos de estos pacientes presentaron enfermedad estructural, por lo que también fueron tratados con radioterapia externa e inyección percutánea de etanol, respectivamente. Los cuatro pacientes restantes, presentaron Tg en ascenso en combinación con hallazgos inespecíficos en la ecografía cervical y/o rastreo con I¹³¹. En la última consulta, dos de estos cuatro pacientes no tuvieron evidencia de enfermedad; los dos restantes persistieron con RI.

En el último control, 27 pacientes (46,5%) no presentaron evidencia de enfermedad, 26 (44,8%) persistieron con RI, en 3 casos (5,1%) se observó persistencia bioquímica y en 2 (3,4%) enfermedad estructural (Tabla 2).

TABLA II. Estado al final del seguimiento de 58 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con respuesta indeterminada al tratamiento inicial.

	aTg (+) n=24	Tg (+) n=34	p
Respuesta final			
Excelente	5 (21%)	22 (65%)	0,0005
Indeterminada	18 (75%)	8 (23%)	0,0005
Bioquímica incompleta	1 (4%)	2 (6%)	ns
Estructural incompleta	0 (0%)	2 (6%)	ns
Tiempo de seguimiento (meses) Mediana [rango]	62 [10-162]	82 [28-190]	<0,05

Tg (+): tiroglobulina estimulada 1-10 ng/ml o tiroglobulina no estimulada detectable, pero <1 ng/ml. aTg (+): niveles de anticuerpos antitiroglobulina estables o descendentes en ausencia de enfermedad estructural.

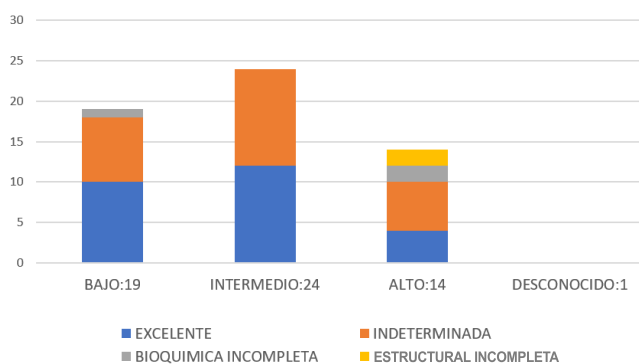
En los dos casos que evolucionaron con enfermedad estructural, ésta se diagnosticó 28 y 32 meses luego del tratamiento inicial. Ambos pacientes pertenecían al grupo Tg (+). Un paciente tenía un carcinoma papilar subtipo células altas estadio II, con alto riesgo de recurrencia y Tg preablación de 16,4 ng/ml. Diez meses después, su nivel de Tg estimulada era de 3,3 ng/ml; la ecografía cervical y el rastreo corporal con I¹³¹ fueron negativos. Diecinueve meses después, sus niveles de Tg bajo terapia con levotiroxina comenzaron a incrementarse hasta llegar a 15 ng/ml. Se solicitó un ¹⁸F¹⁸FDG PET/TC que evidenció metástasis pulmonares y mediastinales. Recibió una dosis terapéutica de

radioyodo y, por enfermedad progresiva, fue tratado con radioterapia externa. El paciente presentó rápida progresión y falleció 64,5 meses luego del diagnóstico. El segundo caso de evolución a respuesta estructural incompleta fue un paciente con carcinoma papilar clásico estadio I, con Tg preablación de 49 ng/ml. A los 16 meses su nivel de Tg estimulada fue de 1,5 ng/ml; la ecografía de cuello fue negativa, así como el rastreo corporal con I^{131} . A los diez meses, la Tg no estimulada ascendió a 7 ng/ml y se detectó un foco hipermetabólico cervical en el 18 FDG PET/CT. Se administró una dosis terapéutica de I^{131} , con un rastreo corporal posterior negativo. Seis meses más tarde se diagnosticaron metástasis pulmonares de bajo volumen. Se efectuó inyección percutánea de etanol de la adenopatía cervical y 14 meses después continuaba con enfermedad cervical y pulmonar estable.

Al comparar los pacientes que progresaron de RI a incompleta (bioquímica o estructural) con aquellos sin evidencia de enfermedad, se encontró que los que tuvieron evolución adversa tenían tumores primarios significativamente mayores (44,4 vs. 11,5 mm, $p<0,03$), mayor proporción de casos de alto riesgo (60 % vs. 14,8%, $p<0,02$), y mayores niveles de Tg preablación (42,9 vs. 10,1 ng/ml, $p<0,03$).

Los pacientes en el grupo aTg (+) tuvieron una mayor proporción de RI al final del seguimiento (75% vs. 23% en el grupo Tg (+), $p<0,0005$) (Figura 2, tabla 2), que fue causada por la presencia de aTg detectables. En estos casos, 83% evidenciaron tendencia descendente en los niveles de aTg, mientras que el 17% restante tuvo niveles estables de aTg. De modo inverso, las respuestas finales excelentes fueron más frecuentes en el grupo Tg (+) (65% vs. 21% en el grupo aTg (+), $p<0,0005$).

Figura 2. Respuesta dinámica final según riesgo de ATA.



DISCUSION

El presente estudio evaluó la evolución de pacientes con CDT y RI luego de tiroidectomía total y ablación con I^{131} . La mayoría de los casos (97%) no presentó enfermedad estructural al final del seguimiento, lo que resalta el pronóstico favorable de esta población, aunque los datos publicados al respecto son variables.

La frecuencia de enfermedad estructural hallada en esta serie

(3.4%) es una de las más bajas referidas. De modo similar, Albano et al. hallaron 4% de respuestas incompletas luego de un seguimiento a 5 años en una población de 288 pacientes con RI⁽¹³⁾. Tuttle et al. no encontraron persistencia estructural en 588 pacientes con CDT y RI; sin embargo, 13% de los casos tuvieron persistencia bioquímica (vs. 5,1% en el presente estudio)⁽⁶⁾. Malandrino et al. reportaron 6,9% de enfermedad estructural⁽¹²⁾. Es importante resaltar que ambos estudios excluyeron a pacientes con aTg (+)^(6,12). Otros autores describieron una mayor frecuencia de enfermedad estructural (10,6-19,5%)⁽⁸⁻¹¹⁾.

Probablemente esto se relacione con diferencias en las características de las poblaciones incluidas (como la exclusión de pacientes con RI por hallazgos inespecíficos de imágenes, la inclusión de microcarcinomas, pacientes no ablacionados y distinta duración del seguimiento).

En nuestra serie, los pacientes con tumores primarios de mayor tamaño, alto riesgo de recurrencia y mayores niveles de Tg preablación tuvieron mayor probabilidad de presentar enfermedad bioquímica o estructural al final del seguimiento. Varios estudios mostraron que la evaluación de riesgo dinámico⁽⁶⁾ es mejor predictora de enfermedad estructural que los sistemas de estadificación de AJCC/UICC o ATA^(9,1-20). Sin embargo, el riesgo de recurrencia inicial alto, y niveles más elevados postquirúrgicos de Tg pueden indicar una mayor probabilidad de evolución adversa^(10,18-20). Niveles de Tg preablación superiores a 10 ng/ml se asocian con evolución clínica desfavorable y pueden predecir enfermedad recurrente/persistente, mientras que a la inversa, una Tg preablación $Tg<1$ ng/ml indica mayor posibilidad de remisión^(19,20). Estos hallazgos sugieren que los parámetros iniciales deben tenerse en cuenta para establecer estrategias en pacientes con RI. Niveles estimulados de $Tg >3,1$ ng/ml al momento de la evaluación de respuesta a la terapia inicial fueron predictores de enfermedad estructural⁽¹⁰⁾; sin embargo, nuestro estudio no confirmó este hallazgo. Los dos pacientes con enfermedad estructural en nuestra serie tuvieron Tg estimulada de 1,5 y 3,2 ng/ml respectivamente al momento de evaluar la respuesta al tratamiento inicial; al momento de la ablación ambos presentaron niveles de Tg mayores a $a > 10$ ng/ml.

Recientemente, un estudio mencionó que una Tg mayor a 3,3 ng/ml se asoció a un mayor riesgo de progresión⁽¹³⁾, mientras que Rosario et al. describieron que una Tg inicial $Tg >0,35$ ng/ml fue predictora de enfermedad estructural o bioquímica⁽²¹⁾.

En el presente estudio, las respuestas estructurales incompletas se hallaron solo en pacientes en el grupo Tg (+) (6%). Al analizar pacientes con RI, Oh et al. también describió mayor riesgo de enfermedad estructural en pacientes Tg (+) (26,5%) vs. aTg (+) (8.7%)⁽¹⁰⁾. Adicionalmente, Albano et al. reportaron enfermedad estructural persistente/recurrente en 10% de los pacientes con RI por Tg (+) vs. 3,2 y 4% en los grupos aTg (+) e imágenes (+), respectivamente⁽¹³⁾. Estos hallazgos indican la necesidad de adecuar las estrategias de seguimiento según el tipo de RI, con controles más estrictos en pacientes con Tg (+) y evitando los procedimientos innecesarios en casos de aTg (+) con tendencia

estable o descendente^(22,23). De manera opuesta, Landenberger et al. reportan un mayor riesgo de respuesta estructural incompleta en el grupo de pacientes con RI debida a aTg (+) (31,25% vs 2,63% y 8.3% en los grupos Tg (+) y con hallazgos inespecíficos en imágenes, respectivamente⁽¹¹⁾. Es importante mencionar que la tendencia de los niveles de aTg en esta serie no fue informada. En nuestra serie, la mayor parte de los pacientes con aTg (+) (75%) fue estratificada en el último control como RI. Esto se debió a niveles de aTg descendentes (83%) o estables (17%). En este sentido, se refirió que los descensos >50% en niveles de aTg luego de la ablación con I¹³¹ se asociaron a riesgo de enfermedad estructural menor a 5%⁽²⁴⁾. De manera coincidente, Zabala et al. propusieron que un descenso ≥50% en los niveles de aTg, asociado a imágenes negativas podría considerarse como una respuesta excelente⁽²³⁾. Se requieren más estudios y seguimientos más prolongados para esclarecer esto. Las limitaciones del presente estudio son su diseño retrospectivo, el bajo número de pacientes incluidos, y la falta de inclusión de pacientes con RI debida a estudios por imágenes no concluyentes, lo que se debió a la falta de estandarización en los estudios de ecografía cervical. En conclusión, la mayoría de los pacientes con RI al tratamiento inicial no tuvieron evidencia de progresión estructural o bioquímica, sin utilizar terapias adicionales. Los pacientes con aTg (+) tuvieron persistencia de RI por niveles descendentes de aTg. Las respuestas estructurales incompletas en el último control se asociaron a tumores primarios de mayor tamaño, mayores niveles de Tg preablación y alto riesgo de recurrencia. Se requieren estudios prospectivos para identificar factores pronósticos adicionales y desarrollar protocolos de seguimiento individualizados en esta población.

Declaración de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
2. **Davies L, Welch HG.** Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
3. **Luster M, Weber T, Verburg FA.** Differentiated Thyroid Cancer-personalized Therapies to Prevent Overtreatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:563-74.
4. **O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D et al.** The TNM Classification of Malignant Tumours-Towards Common Understanding and Reasonable Expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18:849-51.
5. **Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM et al.** Follow-up and Management of Differentiated Thyroid Carcinoma: a European Perspective in Clinical Practice. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:539-48. .
6. **Tuttle RM, Tala H, Shah J et al.** Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by new American Thyroid Association Staging System. *Thyroid*. 2010; 20:1341-9.
7. **Momesso DP, Vaisman F, Yang SP et al.** Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2692-700.
8. **Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA et al.** Spontaneous Remission in Thyroid Cancer Patients after Biochemical Incomplete Response to Initial Therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:132-8.
9. **Jeon MJ, Kim WG, Park WR et al.** Modified Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence Using the Response to Initial Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2013; 170:23-30.
10. **Oh HS, Ahn JH, Song E et al.** Individualized Follow-Up Strategy for Patients with an Indeterminate Response to Initial Therapy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019;29:209-15.
11. **Landenberger GMC, de Souza Salerno ML, Golbert L, de Souza Meyer EL.** Thyroglobulin Antibodies as a Prognostic Factor in Papillary Thyroid Carcinoma Patients with Indeterminate Response After Initial Therapy. *Horm Metab Res*. 2021;53:94-9.
12. **Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F.** Surveillance of Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Indeterminate Response: a Longitudinal Study on Basal Thyroglobulin Trend. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:1223-30.
13. **Albano D, Bellini P, Dondi F et al.** Temporal Evolution and Prognostic Role of Indeterminate Response Sub-Groups in Patients with Differentiated Thyroid Cancer after Initial Therapy with Radioiodine. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1270.
14. **Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J.** Serum Thyroglobulin (Tg) Monitoring of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Using Sensitive (Second-generation) Immunometric Assays can be Disrupted by False-negative and False-positive Serum Thyroglobulin Autoantibody Misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4589-99.
15. **Castagna MG, Maino F, Cipri C et al.** Delayed Risk stratification, to Include the Response to Initial Treatment (Surgery and Radioiodine Ablation), has Better Outcome Predictivity in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:441-6.
16. **Hong CM, Lee WK, Jeong SY, Lee SW, Ahn BC, Lee J.** Superiority of Delayed Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy and Radioactive

- Iodine Ablation. *Nucl Med Commun*. 2014;35:1119-26.
17. **Kowalska A, Walczyk A, Palyga I et al.** The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. *PLoSOne*. 2016;11:e0153242.
 18. **Piccardo A, Arecco F, Puntoni M et al.** Focus on High-risk DTC Patients: High Postoperative Serum Thyroglobulin Level is a Strong Predictor of Disease Persistence and is Associated to Progression-free Survival and Overall Survival. *Clin Nucl Med*. 2013;38:18-24.
 19. **Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ.** Postoperative-stimulated Serum Thyroglobulin Measured at the Time of 131I Ablation is Useful for the Prediction of Disease Status in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Surgery*. 2013;153:828-35.
 20. **Han JM, Kim WB, Yim JH et al.** Long-term Clinical Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Patients with Undetectable Stimulated Thyroglobulin Level one year after Initial Treatment. *Thyroid*. 2012;22:784-90.
 21. **Rosario PW, Mourão GF.** Natural History, predictive Factors of Apparent Disease (Structural or Biochemical) and Spontaneous Excellent Response in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Indeterminate Response to Initial Therapy with Radioiodine. *Endocrine*. 2022;76:671-6.
 22. **Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L et al.** Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy Without 131I Ablation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2018;28:871-9.
 23. **Zavala LF, Barra MI, Olmos R et al.** In Properly Selected Patients with Differentiated Thyroid Cancer, Antithyroglobulin Antibodies Decline after Thyroidectomy and their Sole Presence Should not be an Indication for Radioiodine Ablation. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63:293-9.
 24. **Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR.** Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with 131I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid*. 2016;26:525-31.
-

Montpellier en Metabolismo

OPTISULIN[®]

INSULINA GLARGINA 100U/ml

PRESENTACION (-)
 Envase conteniendo 5 lapiceras
 prellenadas descartables SoloStar[®] con 3 ml.

(*) INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR.
 Mayor información disponible a petición.



SANOFI

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
 Cuyo 3532, (B1640GJF) Martínez, Provincia de Bs As, Argentina,
 Tel: (011) 4732-5000



MAT-AR-2100028 "02/2021"

DBI
 METFORMINA 500 mg

DBI^{AP} 500
 METFORMINA 500 mg

DBI^{AP}
 METFORMINA 850 mg

DBI^{AP} FORTE
 METFORMINA 1 g

Glemaz 2
 Glimepirida 2 mg

Glemaz 4
 Glimepirida 4 mg

Glemaz met 2/1000
 Glimepirida + Metformina

Glemaz met 4/1000
 Glimepirida + Metformina

PRIOTIC
 ÁCIDO TIÓCTICO 600 MG

Zomarist
 VILDAGLIPTIN

Zomarist met
 VILDAGLIPTIN - METFORMINA

"Este producto se comercializa bajo licencia de Novartis Argentina S.A."

"Material para uso exclusivo del profesional. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general"

NOVARTIS
 Ramallo 1851, C1429 DUC,
 Buenos Aires, Argentina.

AG2101204460

Osteodyn
 Vitamina D3

Rentop 150
 Risedronato sódico 150 mg

T4
 Comprimidos divididos
 Montpellier
 Levotiroxina Sódica

T3
 Comprimidos divididos
 Montpellier
 Liotironina Sódica

Daunlip
 Fenofibrato Micronizado 200 mg

Rosustatin[®]
 rosuvastatina 5, 10, 20 mg

Serubel
 Ácido fenofibrico

AVISO MET 01-2021



*Juntos para restablecer y
 preservar la salud de
 sus pacientes*

Montpellier
 TRADICIÓN Y FUTURO EN LA TERAPÉUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

Veney Líneari 662 C.A.B.A.

Para mayor información consultar el prospecto del producto o comunicarse al Tel. 011-4327-0000 y solicitar con Dirección Médica.

Trabajo Original



La hemitiroidectomía es una alternativa quirúrgica eficaz para pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo de recurrencia

JERKOVICH F., CAVALLO A., FASSI J., GUERRA J., ZUND S., NEGUERUELA MC., FAURE E., BIELSKI L., REYES A., BRENTA G., PITOIA F.

Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 30 de diciembre de 2023

Revisión: -

Aceptado: 8 de mayo de 2024

Palabras clave:

Hemitiroidectomía

cáncer diferenciado de tiroides

riesgo de recurrencia

respuestas al tratamiento

hipotiroidismo posquirúrgico

RESUMEN

La hemitiroidectomía (HT) se considera actualmente la cirugía de elección para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo de recurrencia y riesgo intermedio-bajo (BRR-RRIB). Sin embargo, este procedimiento ha sido poco aceptado en Argentina. Los objetivos de esta investigación fueron: i) analizar los porcentajes de recurrencia (en el lóbulo contralateral, regional y a distancia), los porcentajes de complicaciones postoperatorias y, ii) evaluar la frecuencia y riesgo de desarrollar hipotiroidismo luego de la HT.

Estudio retrospectivo y multicéntrico: se analizaron 151 pacientes con CDT de BRR-RRIB que habían realizado HT como tratamiento inicial (marzo 2001 a noviembre 2021), y tenían ≥ 12 meses de seguimiento. La media de edad fue de 46.3 ± 12.9 años. La histología más frecuente fue el carcinoma papilar clásico (66%) y el 93% de los pacientes tuvo un BRR. Mediana de seguimiento de 3.5 años (RIQ: 2.2 - 5.6), 4 pacientes (3%) presentaron recurrencias. Tres (2%) presentaron recurrencias en el lóbulo contralateral y uno (1%) presentó una recurrencia ganglionar. La supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue del 95%. Cinco (3%) pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas, todas transitorias. De los 113 pacientes con función tiroidea normal prequirúrgica, 67 (59%) desarrollaron hipotiroidismo subclínico posterior a la HT y 6 (5%) hipotiroidismo clínico. Los pacientes con valores de TSH > 2 mUI/L tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar hipotiroidismo clínico o subclínico posquirúrgico (Odds Ratio 7.7, IC 95%: 1.7-34.7, $p=0.003$). En conclusión, los pacientes con CDT de BRR y RRIB sometidos a HT presentaron porcentajes de recurrencia comparables con pacientes con tiroidectomía total con y sin ablación con radioyodo, por lo que la HT es una alternativa válida para estos casos. Dos tercios de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo postquirúrgico, y el nivel de TSH prequirúrgico fue útil para predecir la disfunción tiroidea postoperatoria.

ABSTRACT

Keywords:

Lobectomy
differentiated thyroid cancer
risk of recurrence
responses to treatment
postsurgical hypothyroidism

Thyroid lobectomy is currently considered an appropriate surgical approach for low and intermediate-low risk differentiated thyroid carcinomas. However, historically, this procedure has not been widely accepted in Argentina. This research aimed to analyze recurrence rates (in the contralateral lobe, in cervical lymph nodes, and distant metastasis), postoperative complication rates, and the frequency and risk of postoperative thyroid dysfunction in a group of patients treated with lobectomy. A retrospective and multicenter study was conducted. Data from 151 patients with low and intermediate-low risk thyroid carcinomas who underwent lobectomy as initial treatment (March 2001 to November 2021) were analyzed. Included patients had ≥ 12 months of follow-up. The mean age was 46.3 ± 12.9 years. The most common histology was classic papillary thyroid carcinoma (66%), and 93% of patients had a low-risk of recurrence. During a median follow-up of 3.5 years (IQR: 2.2-5.6), 4 patients (3%) experienced recurrence. Three (2%) had recurrence in the contralateral lobe, and one (1%) had a structural incomplete response in lymph nodes. The 5-year recurrence-free survival was 95%. Five (3%) patients experienced postoperative complications, all of which were transient. Of the 113 patients with normal preoperative thyroid function, 67 (59%) developed subclinical hypothyroidism after lobectomy, and 6 (5%) developed clinical hypothyroidism. Patients with TSH values >2 mIU/L had a significantly higher risk of developing clinical or subclinical hypothyroidism after surgery (Odds Ratio 7.7, 95% CI: 1.7-34.7, $p=0.003$). In conclusion, patients with low and intermediate-low risk differentiated thyroid carcinomas undergoing lobectomy showed low recurrence rates, similar to those described in patients undergoing total thyroidectomy with or without radioiodine ablation, making it a valid alternative for these cases. Two-thirds of the patients developed hypothyroidism after surgery, and preoperative TSH levels were useful in predicting postoperative thyroid dysfunction.

INTRODUCCIÓN

En la última década se evidenció un cambio de paradigma en el manejo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo de recurrencia, orientado a realizar tratamientos menos agresivos para evitar complicaciones innecesarias. En este sentido, la hemitiroidectomía (HT) es actualmente el enfoque quirúrgico inicial recomendado por las guías internacionales para aquellos pacientes con CDT con tumores de hasta 4 cm, sin presunta extensión extratiroidea grosera y sin evidencia clínica de metástasis ganglionares o a distancia^(1,2).

Esta es una recomendación con fuerte calidad de evidencia para tumores menores de 1 cm de diámetro, debido a la baja frecuencia de respuestas estructurales incompletas en este grupo de pacientes⁽¹⁾. Adicionalmente, algunos estudios recientes demostraron tasas similares de recurrencia en comparación con la tiroidectomía total (TT) en pacientes con tumores entre 1 y 4 cm, incluyendo a pacientes con riesgo de recurrencia intermedio e intermedio-bajo⁽³⁻⁶⁾. Esto coincide con la evidencia que demuestra que la ablación con radioyodo no beneficia a pacientes de bajo riesgo ni a aquellos con riesgo intermedio bien seleccionados^(7,8).

Sin embargo, la HT fue y sigue siendo un procedimiento poco aceptado en Argentina^(9,10). Más aún, hay pocos estudios

realizados en Latinoamérica que demuestren la efectividad y seguridad de este abordaje en pacientes con CDT^(11,12).

Los objetivos de esta investigación fueron: i) analizar los porcentajes de recurrencia a) en el lóbulo contralateral, b) locorregional y c) a distancia; ii) la sobrevida libre de recurrencia y iii) las respuestas al tratamiento y adicionalmente, iv) evaluar los porcentajes de complicaciones postoperatorias y la frecuencia y riesgo de disfunción tiroidea postquirúrgica en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo y multicéntrico en el que participaron 14 centros de la Argentina. Se incluyeron pacientes mayores a 18 años con CDT de bajo e intermedio-bajo riesgo de recurrencia (Tabla I) que realizaron HT como tratamiento inicial desde marzo de 2001 a noviembre de 2021. Los pacientes debían tener al menos 12 meses de seguimiento postquirúrgico. Se excluyeron pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo de recurrencia de acuerdo con las definiciones de las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés, American Thyroid Association) del 2015⁽¹⁾, aquellos con

tumores pobremente diferenciados, anaplásicos, medulares y con diagnóstico de neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP).

Tabla I. Definición de riesgos de recurrencia*

Bajo riesgo	Tumor intratiroideo (menor de 4 cm) Histología no agresiva Sin metástasis ganglionares o compromiso ganglionar mínimo (≤ 5 ganglios, < 0.5 cm)
Riesgo intermedio-bajo	Extensión extratiroidea mínima (no grosera) Histología agresiva (tamaño tumoral menor a 2 cm)

*Adaptado de referencias nro. 1 y 2

Seguimiento

El seguimiento se realizó con determinación de tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-tiroglobulina (aTg) y ecografías del lóbulo remanente y de partes blandas del cuello cada 6 meses durante el primer año y luego cada 6-12 meses.

Variables incluidas en el análisis

Se consideró recurrencia a la presencia de enfermedad con confirmación citológica/histológica durante el seguimiento y se la categorizó en: i) recurrencia/s en el lóbulo contralateral, ii) recurrencia locoregional (en lecho quirúrgico y/o en ganglios cervicales) y/o metástasis a distancia.

Se evaluaron las respuestas al seguimiento de acuerdo a las definiciones propuestas por Momesso et al.⁽¹¹⁾ (Tabla II). Se evaluó la respuesta inicial, aproximadamente a los 12 meses de la HT, y la respuesta al final del seguimiento.

Se determinó la función tiroidea prequirúrgica y posquirúrgica, categorizando a los pacientes con eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico (valores de TSH por encima del rango normal con niveles de T4 normal) e hipotiroidismo clínico (valores de TSH por encima del rango normal con niveles de T4 por debajo del rango de referencia). Se utilizaron los rangos de referencia de TSH y T4 de cada institución. En pacientes con eutiroidismo, se consignó el rango de TSH preoperatoria en las siguientes categorías (TSH < 1 mUI/L, TSH entre 1 y 2 mUI/L y TSH entre 2 y 4 mUI/L), así como la presencia o ausencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) y aTg. La determinación de TSH, T4, ATPO y aTg se realizó con la metodología disponible en cada centro.

Adicionalmente, se determinó el requerimiento de uso de levotiroxina posterior a la HT así como la dosis utilizada expresada en mcg/kg de peso corporal. La decisión de prescribir o no la levotiroxina y la dosis a utilizar fue llevada a cabo a discreción del equipo médico tratante, dado que actualmente no existe un consenso sobre los valores de TSH objetivo en el seguimiento posquirúrgico en estos pacientes⁽¹³⁾. La ecografía fue realizada por especialistas en patología tiroidea en cada centro. El hipoparatiroidismo post quirúrgico fue definido de acuerdo con las guías de la ATA⁽¹⁴⁾

Tabla II. Definición de las respuestas al tratamiento inicial en pacientes con hemitiroidectomía*

Excelente	Valores de Tg no estimulada < 30 ng/ml, estables Anticuerpos aTg indetectables Sin evidencia clínica-imagenológica de enfermedad
Indeterminada	Anticuerpos aTg estables o decrecientes Hallazgos en imágenes inespecíficos
Bioquímica incompleta	Valores de Tg no estimulada > 30 ng/ml Valores de Tg en aumento Anticuerpos aTg en aumento
Estructural incompleta	Evidencia estructural/funcional de enfermedad

Tg: tiroglobulina, aTg: antitiroglobulina. *Adaptado de referencia nro. 11

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron con su promedio y desvío estándar o con mediana y rango intercuartílico según correspondiera. Las variables cualitativas se describieron con porcentajes. Para la comparación de variables cualitativas se usó la prueba de chi-cuadrado y se determinó el odds ratio para evaluar la asociación cuando las variables fueran nominales dicotómicas. Para estimar la sobrevida libre de recurrencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el programa estadístico SPSS v25.0. Inc., Chicago, IL, USA. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características de la cohorte

Se incluyeron en el estudio 151 pacientes. Los datos demográficos y las características clínicas de los mismos se pueden observar en la Tabla III. La media de edad al momento de la HT fue de 46.3 ± 12.9 años. La histología más frecuentemente observada fue el carcinoma papilar clásico en el 66.2%, seguido del carcinoma papilar subtipo folicular (17.2%), el carcinoma folicular mínimamente invasor (7.9%), el CP subtipo células altas (4.0%) y el carcinoma de células oncocíticas (2.6%). El 92.7% de los pacientes tuvo un bajo riesgo de recurrencia. El tamaño tumoral fue ≥ 2 cm en 13.9% y < 1 cm en el 45% de los casos. Cinco (3.3%) pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas (parálisis recurrencial transitoria (n=3), hematoma (n=1) e infección del sitio quirúrgico (n=1)).

Tabla III. Características basales de la cohorte.

Media de edad (años)	46.3 ± 12.9
Sexo femenino (n, %)	112 (74.2%)
Histología (n, %)	
CP clásico	100 (66.2%)
CP subtipo folicular	26 (17.2%)
CP células altas	6 (4.0%)
CP subtipo oncocítico	2 (1.3%)
CP subtipo sólido	1 (0.7%)
CF mínimamente invasivo	12 (7.9%)
Carcinoma de células oncocíticas	4 (2.6%)
Tamaño tumoral (AJCC 8va Ed.)	
T1a	68 (45.0%)
T1b	63 (41.7%)
T2	19 (12.6%)
T3a	1 (0.7%)
Riesgo de recurrencia (ATA 2015)	
Bajo	140 (92.7%)
Intermedio-bajo	11 (7.3%)

CP: carcinoma papilar, AJCC: American Joint Committee on Cancer, ATA: American Thyroid Association

Recurrencias locorreregionales y sobrevida libre de recurrencia.

Durante una mediana de seguimiento de 3.5 años (RIQ: 2.2-5.6), 4 (2.6%) pacientes presentaron recurrencias. En tres casos (2.0%) la misma se produjo en el lóbulo contralateral, y en un caso (0.7%) la recurrencia fue ganglionar (adenopatía de 2 cm) luego de 3.2 años posteriores a la HT (Tabla IV). Los 3 pacientes

que presentaron recurrencias en el lóbulo contralateral, tuvieron un tumor menor a 1 cm de diámetro. La mediana de aparición de recurrencias en los 4 pacientes fue de 2.3 años (RIQ: 1.2-5.0). Ninguno de estos 4 pacientes presentó elevaciones en los niveles de Tg y en ningún caso el valor de Tg fue mayor de 30 ng/ml. Posterior a completar la tiroidectomía, todos resolvieron su enfermedad estructural. La respuesta al final del seguimiento fue sin evidencia de enfermedad con Tg/aTg indetectables en tres pacientes y un paciente presentó una respuesta indeterminada debido a la presencia de imágenes ganglionares subcentimétricas en las ecografías de seguimiento. La mediana de seguimiento posterior a completar la tiroidectomía fue de 2.6 años (RIQ: 2.0-3.8). La sobrevida libre de recurrencia ganglionar a los 5 años en esta cohorte de pacientes fue del 95%.

Respuesta al tratamiento

La respuesta inicial al tratamiento y la observada al final del seguimiento pueden apreciarse en la Tabla V. La mayoría de los pacientes presentó una respuesta al final del seguimiento (79% en la cohorte total y 73% en pacientes con riesgo intermedio de recurrencia). No hubo diferencias significativas en las respuestas al tratamiento de los pacientes comparando aquellos con riesgo bajo y riesgo intermedio bajo de recurrencia ($p=0.416$).

De los 10 pacientes con respuesta bioquímica incompleta de la cohorte total, tres pacientes presentaron aTg positivos en ascenso y siete pacientes valores de Tg mayores a 30 ng/ml (mediana de Tg 34.0 ng/ml, RIQ 32.2-38.5). De estos, un paciente con un carcinoma papilar clásico (T1b multifocal N0M0) de bajo riesgo de recurrencia presentó valores de Tg de 584 ng/ml en el segundo mes de seguimiento posquirúrgico que luego ascendieron a 1100 ng/ml a los 8 meses. Se le indicó completar la tiroidectomía, pero optó por realizar vigilancia ecográfica y luego abandonó el seguimiento a los 12 meses posteriores a la HT. No presentaba hallazgos significativos en la ecografía del remanente tiroideo y del cuello. La mediana de Tg posterior a la HT de todos los pacientes de la cohorte fue de 5.8 ng/ml (RIQ: 2.2-11.2).

Table IV. Descripción de los pacientes con recurrencias.

Paciente	Riesgo de recurrencia	Recurrencia			Respuesta luego de la TT (años)
		Tiempo luego de la HT (años)	Sitio de recurrencia	Valor de Tg	
1	Bajo	1.2	Lóbulo contralateral (microCPT)	14 ng/ml (estable)	Excelente (2.0)
2	Bajo	1.4	Ganglio cervical (2 cm)	17 ng/ml (estable)	Excelente (4.0)
3	Bajo	3.2	Lóbulo contralateral (microCPT)	14 ng/ml (estable)	Excelente (2.0)
4	Intermedio-bajo	5.6	Lóbulo contralateral (microCPT)	3.1 ng/ml (estable)	Indeterminada (3.2)

HT: hemitiroidectomía, TT: tiroidectomía total, Tg: tiroglobulina, microCPT: microcáncer papilar de tiroides (carcinoma papilar de tiroides < 1 cm)

Tabla V. Respuesta inicial al tratamiento y al final del seguimiento en 151 pacientes tratados con hemitiroidectomía.

	Respuesta inicial*	Respuesta al final del seguimiento
Todos los pacientes (n=151)		
Excelente	121 (80.1%)	120 (79.5 %)
Indeterminada	12 (7.9%)	17 (11.3%)
Bioquímica incompleta	17 (1.3%)	10 (6.6%)
Estructural incompleta	1 (0.7%)	4 (2.6%)
Pacientes con riesgo de recurrencia intermedio-bajo (n=11)		
Excelente	7 (63.6%)	8 (72.7%)
Indeterminada	3 (27.2%)	2 (18.2%)
Bioquímica incompleta	1 (9.1%)	
Estructural incompleta	.	1 (9.1%)

*Definida aproximadamente 1 año posterior a la hemitiroidectomía

Tabla VI. Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-tiroideos y la función tiroidea postoperatoria en pacientes eutiroideos.

Autoinmunidad	Total	Función tiroidea postoperatoria			p
		Eutiroidismo	Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo clínico	
ATPO (+)	16	6 (37 %)	9 (56 %)	1 (6 %)	0.959
aTg (+)	16	8 (50 %)	8 (50 %)	-	0.304

ATPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; aTg: anticuerpos anti-tiroglobulina

Tabla VII. Impacto de la cirugía en la función tiroidea en pacientes eutiroideos (n=118).

Función tiroidea preoperatoria	Total	Función tiroidea postoperatoria		
		Eutiroidismo	Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo clínico
TSH < 1 mUI/L	19	9 (47.4%)	9 (47.4%)	1 (5.3%)
TSH 1-2 mUI/L	71	29 (40.8%)	40 (56.3%)	2 (2.8%)
TSH 2-4 mUI/L	23	2 (8.7%)	18 (78.3%)	3 (13.0%)

TSH: tirotrófina

Impacto de la hemitiroidectomía en la función tiroidea

De los 113 pacientes con función tiroidea normal prequirúrgica, 67 (59.3%) desarrollaron hipotiroidismo subclínico posterior a la lobectomía y seis (5.3%) presentaron hipotiroidismo clínico. A su vez, 56 pacientes (49.5%) requirieron reemplazo con levotiroxina: seis (15.0%) pacientes con eutiroidismo, 44 (65.7%) pacientes con hipotiroidismo subclínico y los seis (100%) pacientes con hipotiroidismo clínico. La mediana de dosis de levotiroxina utilizada fue de 1.3 mcg/kg de peso corporal (RIQ 1-1.6).

El valor de TSH prequirúrgico se asoció significativamente con el desarrollo de hipotiroidismo clínico o subclínico posquirúrgico ($p=0.023$) (Tabla VI). Cuando se dividió a los pacientes utilizando un punto de corte de 2 mUI/L, la frecuencia de hipotiroidismo (clínico y subclínico) fue significativamente

mayor en aquellos con niveles de TSH >2 mUI/L (91.3% vs 57.8%, $p=0.003$). Los pacientes con TSH >2 mUI/L tuvieron un riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posquirúrgica 7 veces mayor (Odds Ratio 7.7, IC 95%: 1.7-34.7). Asimismo, los pacientes con valores de TSH >2 mUI/L recibieron levotiroxina postoperatoria en el 86.9% de los casos mientras que esto se observó en el 40% de los pacientes con niveles de TSH ≤ 2 mUI/L ($p<0.001$, Odds Ratio 10, IC 95% 2.8-36.1).

La presencia de anticuerpos ATPO o aTg no mostró asociación con el riesgo de disfunción tiroidea posterior a la HT en pacientes con eutiroidismo previo a la cirugía ($p=0.959$ y $p=0.304$, respectivamente) (Tabla VII).

DISCUSIÓN

En este estudio que incluyó a 151 pacientes con CDT de bajo riesgo y riesgo intermedio-bajo de recurrencia que fueron sometidos a una HT como tratamiento inicial, se detectaron recurrencias en el lóbulo contralateral en un 2% y recurrencias en ganglios cervicales en solo el 1% de los casos luego de una mediana de seguimiento de 3.5 años.

Las recurrencias posteriores a una HT reportadas en la literatura varían entre el 0.05% al 13.6%^(3-6,11,15-18). Las diferencias entre los estudios se deben fundamentalmente a variaciones en los criterios de inclusión y el tiempo de seguimiento. En cohortes que incluyeron pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio-bajo bien seleccionados, con medianas de seguimiento mayores a 5 años, los porcentajes de recurrencia oscilaron entre 3 al 7%^(3,4,11,16,18), lo que coincide con los datos de nuestro estudio. Es importante mencionar que habitualmente es necesario un tiempo de seguimiento relativamente largo (mayor a 5-10 años) para detectar recurrencias en este grupo de pacientes. De hecho, en el estudio de Bosset y col. hasta un 55% de la cohorte presentó recurrencias luego de los 10 años de seguimiento⁽¹⁷⁾.

Cuando en la bibliografía se comparan los resultados de recurrencias, sobrevida libre de recurrencias y sobrevida global, no se observan diferencias entre los pacientes que realizaron HT vs. TT como tratamiento inicial. Un meta-análisis basado en 16 estudios que incluyeron pacientes con tumores intratiroides de hasta 4 cm, sin metástasis ganglionares o a distancia, no halló diferencias estadísticamente significativas entre la HT y la TT inicial⁽¹⁹⁾. Ambos procedimientos quirúrgicos mostraron bajos porcentajes de recurrencia (7% para ambos grupos) y una alta sobrevida global (HT 94 vs. TT 94%), sobrevida libre de enfermedad (HT 87 vs. 91%) y sobrevida enfermedad específica (HT 97 vs. TT 95%)⁽¹⁹⁾. Posterior a este meta-análisis, un estudio unicéntrico retrospectivo de 3756 pacientes con CDT estadio T1-2N0M0, comparó a pacientes que habían realizado HT (n=943) vs. TT (n=2813) utilizando un apareamiento por puntaje de propensión en el que cual los grupos de ajustaron de acuerdo edad, sexo, histología, terapia con radioyodo, riesgo de recurrencia (ATA 2015) y estadio TNM⁽⁵⁾. Los autores no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en sobrevida global, sobrevida enfermedad específica y sobrevida libre de recurrencia⁽⁵⁾. En la presente cohorte, la sobrevida libre de recurrencia a 5 años fue del 95%, similar a lo descrito.

Momesso y col.⁽²⁰⁾ fueron los primeros en adaptar las respuestas al tratamiento inicialmente propuestas para pacientes con TT (con y sin tratamiento ablativo con radioyodo) para el manejo de pacientes con HT. Posteriormente, muchos estudios validaron las definiciones de estas respuestas y por lo tanto el uso del riesgo dinámico en estos pacientes⁽²¹⁻²³⁾. Luego de una HT, un 60 a 80% de los pacientes presenta una respuesta excelente, 8 a 25% una respuesta indeterminada, 4 a 22% una respuesta bioquímica incompleta y 1 a 2% una respuesta estructural incompleta, durante los primeros 1 a 2 años de seguimiento⁽²¹⁻²³⁾. Esto coincide con nuestro estudio en donde la respuesta inicial y

al final del seguimiento fue excelente en un 80 y 79% de los casos, indeterminada en 8 y 7%, bioquímica incompleta en 11 y 3% y estructural incompleta en un 1 y 3%. La recurrencia/persistencia de la enfermedad se observa en 0 a 2% de los pacientes con respuesta inicial excelente, 1-8% de los pacientes con respuesta indeterminada, 0 a 50% de los pacientes con respuesta bioquímica incompleta y todos los pacientes con respuesta estructural incompleta⁽²¹⁻²³⁾. En nuestro estudio el riesgo de recurrencia fue del 1% en pacientes con respuesta inicial excelente, 8% en aquellos con respuesta indeterminada, 0% en los pacientes con respuesta bioquímica incompleta y el 100% de los pacientes con respuesta inicial estructural incompleta. Esto permite validar el uso de riesgo dinámico en nuestra población de pacientes con HT.

Un dato relevante de nuestra investigación es que en los 4 pacientes en los que se detectó una recurrencia, el valor de Tg no fue de utilidad para predecir la misma. A la inversa, en ninguno de los 10 pacientes que presentaron niveles de Tg mayores a 30 ng/mL se detectaron recurrencias. Esto coincide con estudios recientes que han demostrado un valor limitado del uso del nivel de Tg como predictor de respuesta estructural incompleta en pacientes con HT⁽²⁴⁻²⁶⁾. Park y col. en un estudio de 208 pacientes con bajo riesgo de recurrencia que realizaron HT y fueron seguidos por una mediana de 6.9 años, observaron que los valores de Tg aumentaban gradualmente en un 10% anualmente, aún en ausencia de enfermedad estructural⁽²⁴⁾. En este mismo estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de Tg o el cociente Tg/TSH entre pacientes con y sin recurrencia⁽²⁴⁾.

Basado en estas últimas investigaciones, los niveles de Tg y las tendencias de Tg después de una HT parecen no ser predictores confiables de la recurrencia de la enfermedad y el seguimiento debe basarse primariamente en los hallazgos de la ecografía de cuello y del remanente tiroideo⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sin embargo, el valor de Tg podría ser de utilidad en caso de valores extremadamente elevados para descartar la presencia de enfermedad metastásica⁽²⁷⁾. En una paciente de la actual cohorte, con valores de Tg séricos mayores a 500 ng/ml, no se logró confirmar la presencia de enfermedad recurrente y/o metastásica debido a que la misma rehusó la indicación de completar la tiroidectomía.

Una de las ventajas de la HT sobre la TT es la menor incidencia de complicaciones postoperatorias, incluso en cirujanos con experiencia (más de 99 tiroidectomías por año)⁽²⁸⁾.

Llamativamente, en un estudio que incluyó a pacientes que eran candidatos a vigilancia activa (carcinomas papilares de bajo riesgo de recurrencia, menores a 1.5 cm), el riesgo de eventos adversos permanentes fue del 9.6% (hipoparatiroidismo: 5.2%, parálisis de las cuerdas vocales: 2.2%) en aquellos que optaron por la TT⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio, sólo 3% de los pacientes presentaron complicaciones y en todos los casos fueron transitorias.

Otra ventaja de la HT es la posibilidad de evitar la necesidad de suplementación con hormona tiroidea. En un metaanálisis de 51 estudios (1986-2019), el riesgo acumulado de hipotiroidismo

después de HT fue del 30%⁽²⁹⁾. En nuestro estudio, este valor fue mayor (59% para hipotiroidismo subclínico y 5% para hipotiroidismo clínico). Esto puede deberse en parte a que sólo se tomó una única evaluación postoperatoria para evaluar la función tiroidea. De hecho, hay que tener en cuenta que más de un tercio de los pacientes con hipotiroidismo posquirúrgico evolucionan con una función tiroidea normal durante el primer año después de la HT⁽³⁰⁾. Otro punto importante es que, si bien casi 2/3 de los pacientes presentaron disfunción tiroidea posquirúrgica, sólo el 50% requirió tratamiento con levotiroxina. Si bien las guías de la ATA recomiendan que el nivel de TSH después de la lobectomía en pacientes con CDT debería estar entre 0.5 y 2 mUI/L⁽¹⁾, algunos estudios retrospectivos demostraron que los niveles de TSH más elevados después de la lobectomía no se asociaron con tasas más altas de recurrencia ni con peor supervivencia en el carcinoma papilar de tiroides^(31,32).

El sexo femenino, un nivel preoperatorio más alto de TSH, un nivel preoperatorio más bajo de T4 libre, infiltración linfocitaria concomitante, tiroiditis de Hashimoto, un menor tamaño del remanente glandular y una lobectomía del lado derecho están descritos como factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo postoperatorio⁽²⁹⁾. En muchos estudios la variable más relevante parece ser, al igual que en nuestro estudio, el nivel preoperatorio más elevado de TSH (> 2-2.6 mUI/L)^(30,33). En nuestra cohorte, la positividad de ATPO y aTg no se asoció con la frecuencia de hipotiroidismo posquirúrgico. Aunque la mayoría de los estudios reportaron una mayor frecuencia de hipotiroidismo tras la HT en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos^(29,33), otros no lograron evidenciar esta relación⁽³⁰⁾. Esta ausencia de asociación podría explicarse por considerar que la positividad de ATPO y aTg representa un estadio más leve de la tiroiditis de Hashimoto, en comparación con la presencia de infiltrado linfoplasmocitario detectado en el estudio histopatológico⁽³⁰⁾. Otro factor que posiblemente influyó en este resultado en nuestro estudio es el reducido número de pacientes incluidos con anticuerpos antitiroideos positivos (n=16).

Nuestra investigación tiene varias limitaciones. En primer lugar, la muestra de pacientes es baja y el tiempo de seguimiento es relativamente corto (mediana de 3.5 años). Hay que tener en cuenta que la mediana de recurrencias en pacientes con bajo riesgo es de 3 a 5 años^(3-6,11,15-18). Por otro lado, la variable función tiroidea fue evaluada en forma categórica y no continua, lo que no permitió establecer un punto de corte para predecir el desarrollo de hipotiroidismo posquirúrgico. Más aún, la falta de un seguimiento prospectivo hace que, como ya se mencionó, se sobreestime probablemente la tasa de disfunción tiroidea postoperatoria.

Una ventaja importante de nuestra investigación es que se trata de un estudio multicéntrico, lo que permite una extrapolación de los datos a poblaciones diversas y una mayor utilidad clínica. Además, la inclusión de pacientes de intermedio riesgo bien seleccionados permite validar la eficacia de la HT en este grupo.

CONCLUSION

Los pacientes con CDT de bajo riesgo de recurrencia y riesgo intermedio-bajo sometidos a HT presentaron bajos porcentajes de recurrencia, similar a lo descrito en pacientes con tiroidectomía total, con y sin ablación con radioyodo, por lo que puede ser considerada una alternativa válida para estos casos. Dos tercios de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo clínico o subclínico luego de la cirugía. El nivel de TSH prequirúrgico fue de utilidad para predecir la disfunción tiroidea luego de la cirugía. Confiamos en que estos resultados podrían alentar a endocrinólogos y cirujanos de cabeza y cuello en Argentina y también en el resto de Latinoamérica a adoptar enfoques quirúrgicos menos agresivos en pacientes con bajo riesgo de recurrencia.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS:

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

AGRADECIMIENTOS:

A todos los integrantes del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, en especial a sus coordinadoras, la Dra. Graciela Alcaraz y la Dra. Inés Califano por la permanente colaboración en la realización de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-133.
2. **Tuttle RM, Zhang L, Shaha A.** A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018; 13:77-85.
3. **Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, Maeda S, Adachi T, Sakimura C, et al.** Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. *Int J Surg*. 2017; 8:143-8.
4. **Song E, Han M, Oh HS, Kim WW, Jeon MJ, Lee YM, et al.** Lobectomy Is Feasible for 1-4 cm Papillary Thyroid Carcinomas: A 10-Year Propensity Score Matched-Pair Analysis on Recurrence. *Thyroid*. 2019; 29: 64-70.
5. **Matsuura D, Yuan A, Harris V, Shaha AR, Tuttle RM, Patel SG, et al.** Surgical Management of Low-/Intermediate-Risk

- Node Negative Thyroid Cancer: A Single-Institution Study Using Propensity Matching Analysis to Compare Thyroid Lobectomy and Total Thyroidectomy. *Thyroid*. 2022; 32:28-36.
6. **Xu S, Huang H, Huang Y, Qian J, Wang X, Xu Z, et al.** Comparison of Lobectomy vs Total Thyroidectomy for Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma With Lymph Node Metastasis. *JAMA Surg*. 2023; 158: 73-9.
 7. **Pitoia F, Ilera V, Vázquez E, Faure E, Cavallo A, Califano I.** Comparación de la respuesta inicial luego de la ablación con 30 mCi de ¹³¹I versus no ablación en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo de recurrencia. Estudio prospectivo multicéntrico. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2018; 55:137-42.
 8. **Abelleira E, Peñaloza MA, Jerkovich F, Bueno F, Pitoia F.** Dynamic risk allows us to adequately select patients with differentiated thyroid cancer who do not require radioiodine treatment. *Arch Endocrinol Metab*. 2021; 29:2359-399700000355.
 9. **Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al.** Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014; 51:85-118.
 10. **Smulever A, Pitoia F.** High rate incidence of post-surgical adverse events in patients with low-risk papillary thyroid cancer who did not accept active surveillance. *Endocrine*. 2020; 69:587-95.
 11. **Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al.** Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. *J Thyroid Res*. 2013; 2013:398194.
 12. **Olmos R, López J, Donoso F, Ruiz-Esquide M, Zegers T, Mosso L, et al.** Manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides con lobectomía: experiencia de un equipo multidisciplinario. *Rev Chil Endocrinol Diabetes*. 2020; 13:118-124.
 13. **Won HR, Jeon E, Chang JW, Kang YE, Song K, Kim SW, et al.** Is Maintaining Thyroid-Stimulating Hormone Effective in Patients Undergoing Thyroid Lobectomy for Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022; 14:1470.
 14. **Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al.** American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018; 28:830-41.
 15. **Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al.** Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1088 cases. *World J Surg*. 2014; 38: 68-79.
 16. **Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al.** Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8676 patients at a single institution. *Surgery*. 2017; 161:485-92.
 17. **Bosset M, Bonjour M, Castellnou S, Hafdi-Nejjari Z, Bournaud-Salinas C, Decaussin-Petrucci M, et al.** Long-Term Outcome of Lobectomy for Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2021; 10:486-94.
 18. **Colombo C, De Leo S, Di Stefano M, Trevisan M, Moneta C, Vicentini L, et al.** Total Thyroidectomy Versus Lobectomy for Thyroid Cancer: Single-Center Data and Literature Review. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28:4334-4344.
 19. **Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, de Wilt J, Int'Hout J, Stalmeier P, et al.** The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9:2316.
 20. **Momesso DP, Tuttle RM.** Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43:401-21.
 21. **Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al.** Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101:2692-700.
 22. **Park S, Kim WG, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al.** Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Remnant Ablation Therapy. *Thyroid*. 2017; 27:524-530.
 23. **Cho JW, Lee YM, Lee YH, Hong SJ, Yoon JH.** Dynamic risk stratification system in post-lobectomy low-risk and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89:100-9.
 24. **Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, et al.** Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018; 28:997-1003.
 25. **Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, Vainer I, Shimon I, Hirsch D, et al.** Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:dgaal52.
 26. **Giovanella L, Ceriani L, Garo ML.** Is thyroglobulin a reliable biomarker of differentiated thyroid cancer in patients treated by lobectomy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60:1091-100.
 27. **Addasi N, Fingeret A, Goldner W.** Hemithyroidectomy for Thyroid Cancer: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56:586.
 28. **Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E.** Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:3844-52.
 29. **Li Z, Qiu Y, Fei Y, Xing Z, Zhu J, Su A.** Prevalence of and risk factors for hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020; 70:243-55.
 30. **Dou Y, Chen Y, Hu D, Su X.** The Recovery of Thyroid Function in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer After Lobectomy: A 3-Year Follow-Up Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 11:619841.

-
31. **Lee MC, Kim MJ, Choi HS, Cho SW, Lee GH, Park YJ, et al.** Postoperative Thyroid-Stimulating Hormone Levels Did Not Affect Recurrence after Thyroid Lobectomy in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019; 34:150-7.
 32. **Xu S, Huang Y, Huang H, Zhang X, Qian J, Wang X, et al.** Optimal Serum Thyrotropin Level for Patients with Papillary Thyroid Carcinoma After Lobectomy. *Thyroid*. 2022; 32: 38-144.
 33. **Lee SJ, Song CM, Ji YB, Choi YY, Sohn YS, Park JH, et al.** Risk factors for hypothyroidism and thyroid hormone replacement after hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2021; 406:1223-1231.
-

PRESERVAR Y MEJORAR LA VIDA

www.celnova.com



CELNOVA
PHARMA

Trabajo Original



From infection to autoimmunity: ZnT8-mediated molecular mimicry in the triggering of post-COVID 19 type 1 diabetes mellitus

DE OLIVEIRA ANDRADE LJ¹; MATOS DE OLIVEIRA LC², MATOS DE OLIVEIRA GC³, VINHAES BITTENCOURT AM⁴, PEIXOTO SILVA C⁵, MATOS DE OLIVEIRA L⁵

¹Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brazil

²SENAI CIMATEC, Salvador, Bahia, Brazil.

³Programa Saúde da Família, Bahia, Brazil.

⁴Faculdade de Medicina UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

⁵Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 3 de diciembre de 2023

Revisión: 25 de abril de 2024

Aceptado: 1 de mayo de 2024

Palabras clave:

Diabetes Mellitus tipo 1

COVID-19

Transportador de Zinc 8

Imitación Molecular

RESUMEN

El objetivo del trabajo fue evaluar la imitación molecular entre la proteína ZnT8 y las proteínas del virus COVID-19, así como su impacto potencial en el inicio de la T1DM. Para este estudio, se obtuvieron las secuencias de aminoácidos de las proteínas ZnT8 y COVID-19 de las bases de datos de UniProt. Los datos de la estructura de las proteínas ZnT8 y COVID-19 se obtuvieron de Swiss-Model. Se realizó un alineamiento de múltiples secuencias utilizando Vector Builder para analizar las similitudes y regiones conservadas entre las proteínas. Se utilizó el Alineamiento Estructural por Pares para evaluar el alineamiento tridimensional de las proteínas ZnT8 y COVID-19. Los resultados de similitud entre las proteínas ZnT8 y COVID-19 son los siguientes: 1. ZnT8_HUMAN y SPIKE_SARS2: similitud del 16.67%; 2. ZnT8_HUMAN y VME1_SARS2: similitud del 26.37%; 3. Proteína ZnT8 y proteína VEMP_SARS2 de la envoltura pequeña de la membrana: similitud del 11.26%; y 4. Proteína ZnT8 y A0A883GPN5_SARS2 Nucleoproteína: similitud del 32.94%. Basándonos en los resultados obtenidos, se puede concluir que existe un nivel importante de imitación molecular entre la proteína ZnT8 y ciertas proteínas del virus COVID-19. Estos hallazgos brindan información sobre el impacto potencial de esta imitación molecular en el desencadenante de la T1DM.

ABSTRACT

Keywords:

Type 1 Diabetes Mellitus
COVID-19
Zinc Transporter 8
Molecular Mimicry

The objective was to assess the molecular mimicry between the ZnT8 protein and proteins of the COVID-19 virus, as well as its potential impact on the initiation of T1DM. For this study, amino acid sequences of ZnT8 and COVID-19 proteins were obtained from UniProt databases. Protein structure data for ZnT8 and COVID-19 proteins were acquired from Swiss-Model. Multiple sequence alignment using Vector Builder was performed to analyze similarities and conserved regions between the proteins. Pairwise Structure Alignment was used to assess the three-dimensional alignment of ZnT8 and COVID-19 proteins. The similarity results between ZnT8 and COVID-19 proteins are as follows: 1. ZnT8_HUMAN and SPIKE_SARS2: similarity of 16.67%; 2. ZnT8_HUMAN and VME1_SARS2: similarity of 26.37%; 3. ZnT8 protein and VEMP_SARS2 Envelope small membrane protein: similarity of 11.26%; and 4. ZnT8 protein and A0A883GPN5_SARS2 Nucleoprotein: similarity of 32.94%. Based on the results obtained, it can be concluded that there is a level important of molecular mimicry between the ZnT8 protein and certain proteins of the COVID-19 virus. These findings provide insights into the potential impact of this molecular mimicry on the trigger of T1DM.

INTRODUCTION

In recent years, the world has witnessed the emergence and devastating impact of the COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-⁽¹⁾. This virus has not only affected the respiratory system but has also been associated with a wide range of systemic complications⁽²⁾. One such potential complication that has gained significant attention is the initiation or exacerbation of autoimmune diseases⁽³⁾.

Type 1 diabetes (T1DM) is an autoimmune disorder characterized by the destruction of pancreatic beta cells, leading to a lack of insulin production⁽⁴⁾. Although the exact etiology remains elusive, researchers have long suspected a connection between viral infections and the development of this condition⁽⁵⁾.

The zinc transporter 8 (ZnT8) protein is a crucial component in the regulation of insulin secretion and the development of diabetes. It is primarily expressed in pancreatic beta cells and plays a critical role in the transport of zinc ions into insulin-containing secretory vesicles. ZnT8 acts as a key regulator of insulin synthesis and secretion, as zinc ions are required for the proper folding and stability of insulin molecules. Numerous studies have linked genetic variations in the ZnT8 gene to an increased risk of developing diabetes⁽⁶⁾.

Molecular mimicry refers to the structural similarity between foreign antigens and self-antigens, which can trigger an immune response against host tissues⁽⁷⁾. Several studies have already demonstrated the presence of cross-reactive antibodies in COVID-19 patients that recognize both the viral proteins and self-antigens⁽⁸⁾. This has raised concerns regarding the potential impact of SARS-CoV-2 infection on the development or progression of autoimmune diseases, including T1DM.

Understanding the potential link between COVID-19 and T1DM is of utmost importance, as it has the potential to significantly impact clinical practice, public health strategies, and patient management. It is crucial to determine whether the molecular mimicry between ZnT8 and COVID-19 proteins could trigger an autoimmune response against pancreatic beta cells or exacerbate pre-existing T1DM. This knowledge would enable the development of targeted therapeutic strategies to prevent or attenuate the risk of T1DM in individuals infected with SARS-CoV-2, in addition to improving the overall understanding of autoimmune diseases.

Despite the growing interest in the association between COVID-19 and T1DM, there is still a significant knowledge gap in this field. Additionally, the impact of the molecular mimicry on the initiation of T1D requires further investigation, as it remains an open question when related to COVID-19. Thus, the aim of this manuscript is to assess the molecular mimicry between the ZnT8 protein and proteins of the COVID-19 virus, and to elucidate its potential impact on the initiation of T1DM.

MATERIALS AND METHODS

For this study, the amino acid sequences of the ZnT8 protein and proteins from the COVID-19 virus were obtained from the publicly available databases UniProt. Additionally, the protein structure data of ZnT8 and COVID-19 proteins were acquired from the Swiss-Model.

To analyze the similarities and conserved regions between ZnT8 and COVID-19 proteins, a multiple sequence alignment was performed using Vector Build. This alignment was crucial

in identifying regions of sequence similarity between the two proteins.

Moreover, a structural superimposition was carried out using Pairwise Structure Alignment to assess the three-dimensional alignment of the ZnT8 and COVID-19 proteins. By examining their spatial arrangements, we aimed to gain insight into the potential structural similarities between these proteins.

The current manuscript did not require submission to the ethics committee due to its exclusive utilization of bioinformatics data.

RESULTS

1. Protein sequence

- Amino acid sequences of ZnT8 protein (code Q8IWU4): Facilitates the transport of zinc ions into the interior of secretory granules in pancreatic beta cells by means of a proton-coupled zinc ion antiporter. This process plays a

critical role in the regulation of insulin secretion (Figure 1 and Figure 2).

- In the UniProt database, 22 Spike (S) proteins were found: This protein is responsible for viral entry into host cells and is a common target for the immune response. We have selected the SPIKE_SARS2 (code P0DTC2) (Figure 3 and Figure 4).
- Amino acid sequences of VME1_SARS2 Membrane protein (code P0DTC5): is a component of the viral envelope is essential for the process of virus morphogenesis and assembly by interacting with other viral proteins. It also controls the positioning of the S protein at the cis-Golgi, which is where the virus buds (Figure 5 and Figure 6).
- Amino acid sequences of VEMP_SARS2 Envelope small membrane protein (code P0DTC4): plays a crucial part in the formation and organization of viruses. Functions as a viroporin by self-assembling in host membranes, creating protein-lipid pores composed of five units that enable the transportation of ions. Additionally, contributes to the initiation of apoptosis (Figure 7 and Figure 8).

Figure 1. Amino acid sequences of ZnT8 protein. Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive>

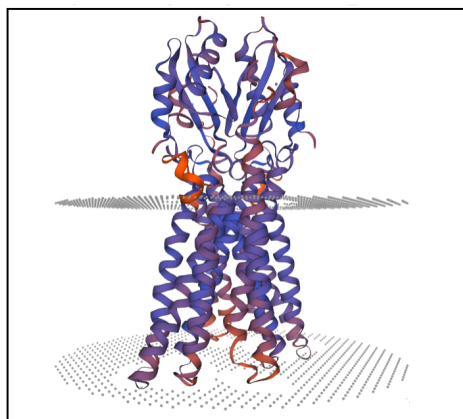
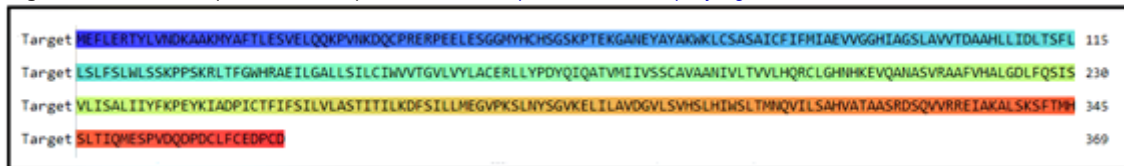


Figure 2. Protein structure of ZnT8 protein. Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive/XTnE2a/models/>

Figure 3. Amino acid sequences of SPIKE_SARS2 protein. Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive>



- In the UniProt database, 10 COVID-19 Nucleocapsid (N) Proteins were identified. These proteins function to package the positive strand viral genome RNA into a helical ribonucleocapsid (RNP) and have a crucial role in virion assembly through their interactions with the viral genome and membrane protein M. Furthermore, they

significantly enhance the efficiency of subgenomic viral RNA transcription and viral replication. The specific Nucleoprotein, Nucleocapsid protein, NC, Protein NA0A883GPN5_SARS2 (code A0A883GPN5) was chosen for further analysis (Figure 9 and Figure 10).

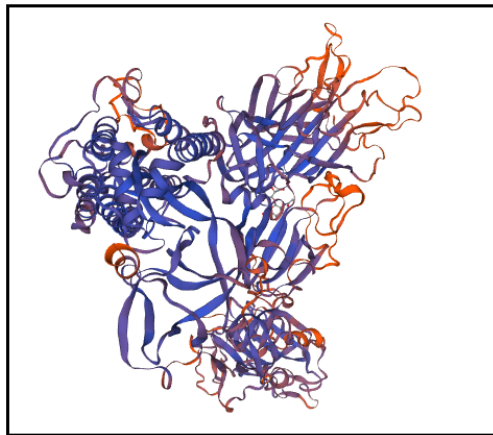


Figure 4. Protein structure of SPIKE_SARS2 protein.
Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive/GqcyXs/models/>

```
Target MADSNGITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWITGGIAIAMAQLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWISFNPE 115
Target TNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPEKITVATSRTLSYYKLGASQVRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTHSSSDNIALLVQ 222
```

Figure 5. Amino acid sequences of VME1_SARS2 Membrane protein
Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive>

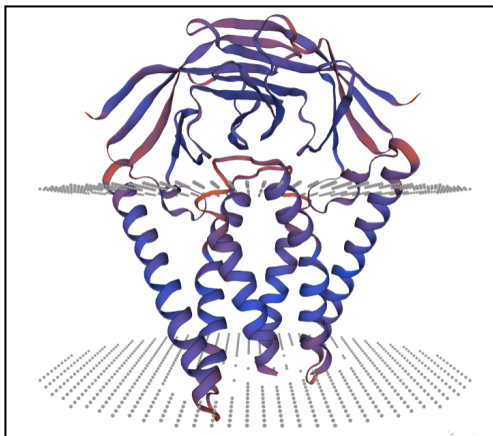


Figure 6. Protein structure of VME1_SARS2 Membrane protein
Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive/YMEUuS/models/>

```
Target MYSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVFLVLTALILTALRLCAYCCNIVNVS LVKPSFYVYSRVKLNSSRVPDLLV 75
```

Figure 7. Amino acid sequences of VEMP_SARS2Envelope small membrane protein.
Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive>

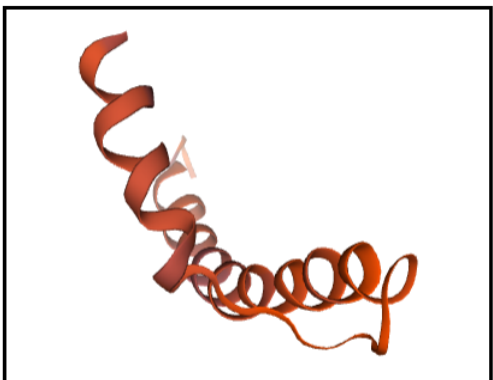


Figure 8. Protein structure of VEMP_SARS2Envelope small membrane protein.
Source: <https://swissmodel.expasy.org/interactive/Z2D5Hr/models/>

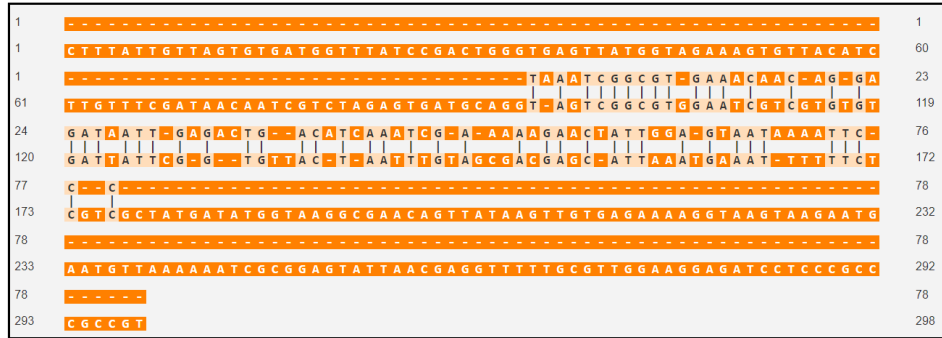


Figure 11. Sequence similarities between the ZnT8 protein and SPIKE_SARS2.

Source: <https://en.vectorbuilder.com/tool/sequence-alignment/844b4aa9-27eb-49ed-8c1d-1e5ccdd689aa.html>

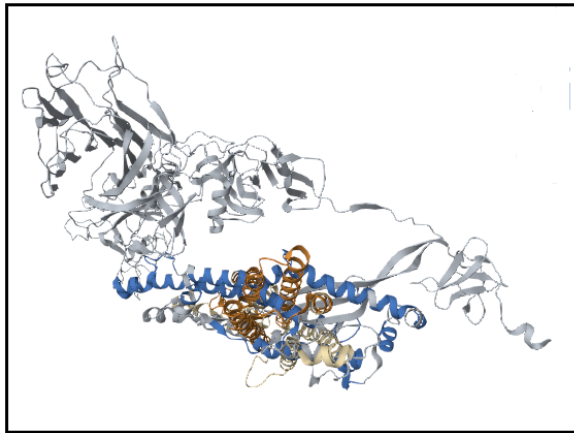


Figure 12. Sequence similarities between ZnT8 protein and SPIKE_SARS2 protein.

Source: <https://www.rcsb.org/alignment>

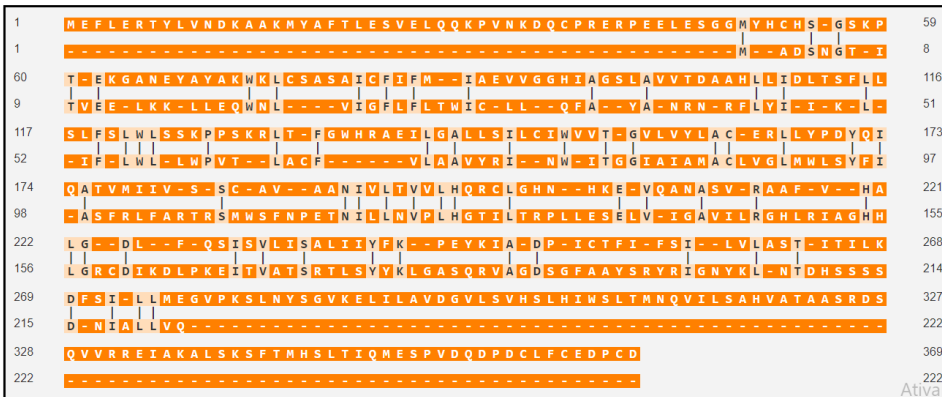


Figure 13. Sequence similarities between ZnT8 protein and VME1_SARS2 Membrane protein.

Source: <https://en.vectorbuilder.com/tool/sequence-alignment/e0e03450-3c06-4ac3-967f-deb4c8a8a571.html>

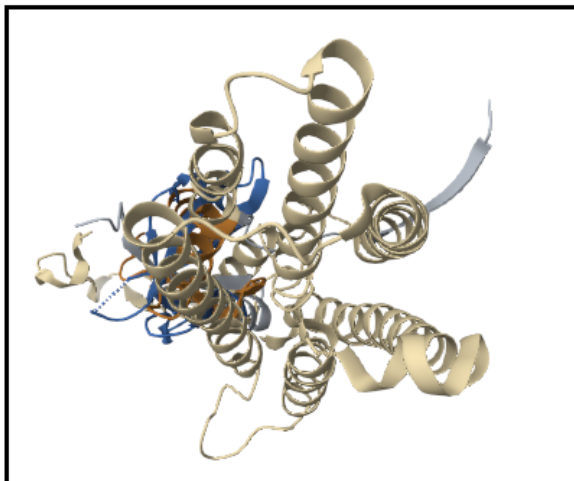
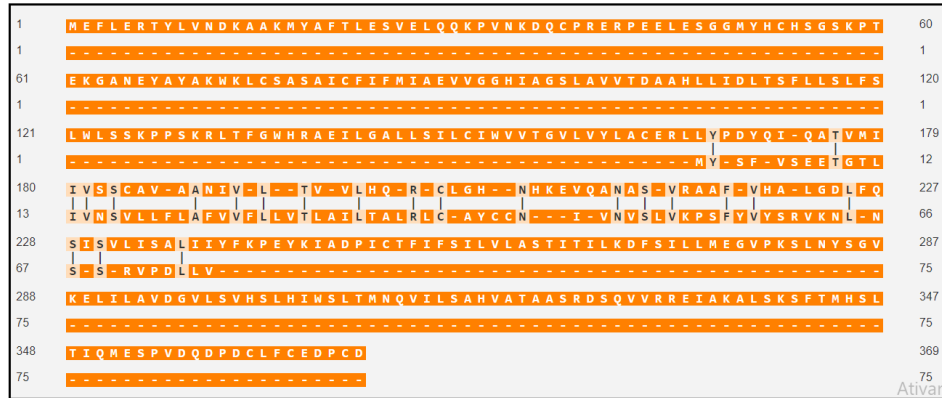


Figure 14. Structural superimposition between the ZnT8 protein and VME1_SARS2 Membrane protein.

Source: <https://www.rcsb.org/alignment>



Ativar

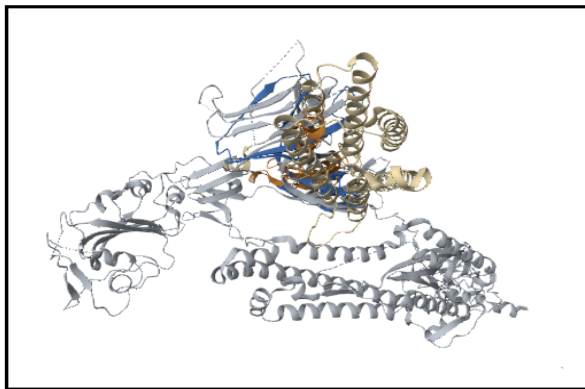
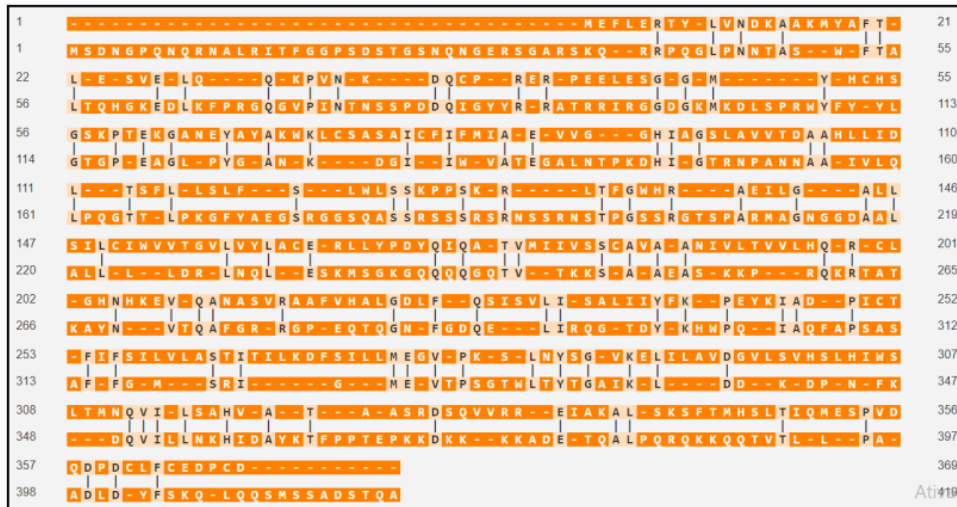


Figure 15. Sequence similarities between the ZnT8 protein and VEMP_SARS2ProteinEnvelope small membrane protein.
 Source: <https://en.vectorbuilder.com/tool/sequence-alignment/029d4475-578d-4a2a-ba8a-95657261eb4b.html>

Figure 16. Structural superimposition between the ZnT8 protein and VEMP_SARS2 Envelope small membrane protein.
 Source: <https://www.rcsb.org/alignment>



Ativar

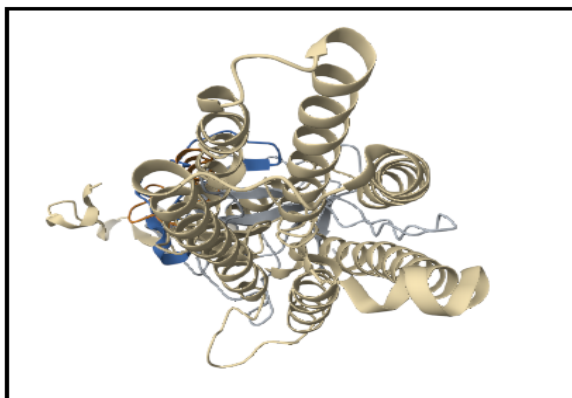


Figure 17. Sequence similarities between the ZnT8 protein and A0A883GPN5_SARS2Nucleoprotein.
 Source: <https://en.vectorbuilder.com/tool/sequence-alignment/2c21ce78-5c07-4463-a1e1-906b1e0cd826.html>

Figure 18. Structural superimposition between the ZnT8 protein and A0A883GPN5_SARS2 Nucleoprotein.
 Source: <https://www.rcsb.org/alignment>

Table I. The results are summarized.

	Alignment length	Identity	Similarity	Gaps
ZnT8 protein and Spike protein of SARS-CoV-2	306	51/306 (16.67%)	51/306 (16.67%)	236/306 (77.12%)
ZnT8 protein and VME1 protein of SARS-CoV-2	402	65/402 (16.17%)	106/402 (26.37%)	213/402 (52.99%)
ZnT8 protein and VEMP protein of SARS-CoV-2	382	22/382 (5.76%)	43/382 (11.26%)	320/382 (83.77%)
ZnT8 protein and A0A883GPN5 protein (Nucleoprotein) of SARS-CoV-2	504	111/504 (22.02%)	166/504 (32.94%)	220/504 (43.65%)

Source: Survey results

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic has posed numerous challenges to the global healthcare system, revealing unexpected connections and potential consequences. In this study, we unveil a striking molecular mimicry between ZnT8 protein and certain COVID-19 proteins, potentially triggering the onset of T1DM in individuals previously affected by the virus. Our results shed light on the intricate interplay between ZnT8 and the identified COVID-19 proteins.

Molecular mimicry is an immunological phenomenon in which viral proteins resemble host proteins, has been studied in the context of viral pathogenesis⁽⁹⁾. Viruses are known to exploit this mechanism to evade host immune responses and establish successful infections. This process occurs when viral proteins exhibit structural and functional similarities to host proteins, leading to cross-reactive immune responses that may result in autoimmune diseases⁽¹⁰⁾. Several studies have demonstrated molecular mimicry between viral proteins and self-antigens in autoimmune disorders⁽¹¹⁾. By mimicking host proteins, viruses can effectively manipulate the immune system, contributing to disease development and progression⁽¹²⁾. Understanding the intricate interplay between viral proteins and host immune responses is crucial for developing effective therapeutic interventions targeting these diseases.

The relationship between T1DM and COVID-19 has been a subject of significant interest among the scientific community. The potential association between the onsets of T1DM following COVID-19 infection has become a topic of interest in recent research⁽¹³⁾. While current evidence is limited, there have been reported cases of individuals developing T1DM shortly after COVID-19. Several hypotheses have been proposed to explain this phenomenon, including the possibility of viral-triggered autoimmunity or an indirect effect on pancreatic β -cells⁽¹⁴⁾. Studies suggest that COVID-19 may induce an inflammatory response and immune dysregulation, leading to the destruction of pancreatic β -cells in genetically predisposed

individuals^(15,16).

The electrochemiluminescence assay showed a strong correlation between the presence of ZnT8 autoantibody and the increased risk of developing T1DM, indicating a high level of affinity and predictive value⁽¹⁷⁾. In this manuscript, we evaluate the possible mimicry between SARS-CoV-2 proteins and ZnT8 protein present in β -cells of the islets in triggering T1DM by autoimmune mechanisms.

Bioinformatics plays a crucial role in unraveling the intricate relationship between molecular mimicry and the onset of T1DM⁽¹⁸⁾. By employing advanced computational tools and algorithms, researchers can compare amino acid sequences of self-antigens and microbial antigens, identifying potential similarities that could lead to cross-reactivity. Additionally, bioinformatics allows for the exploration of large datasets, such as gene expression profiles and protein-protein interactions, to gain insights into the complex interplay between the immune system, genetic factors, and environmental triggers⁽¹⁹⁾. This interdisciplinary approach enables a comprehensive understanding of the molecular mechanisms underlying T1DM. Thus, in the manuscript, we employed bioinformatics tools to assess the similarity between ZnT8 and four proteins from SARS-Cov2.

When comparing two proteins, the number of identical amino acids in the chain required to trigger an autoimmune disease varies depending on the specific protein and disease. Several studies have shown that even a small number of shared amino acids can potentially contribute to the development of autoimmunity. For example, in the context of T1DM, it has been demonstrated that as few as two amino acids shared of ZnT8 proteins can lead to the activation of autoreactive T cells⁽²⁰⁾. It is important to note that these findings may vary depending on the specific autoimmune disorder and the mechanisms involved. Our study found a significant similarity when comparing the sequences between ZnT8 protein and VEMP_SARS2 Envelope small membrane protein (43/382), ZnT8 protein and

SPIKE_SARS2 protein (51/306), ZnT8 protein and VME1_SARS2 Membrane protein (106/402), and especially between ZnT8 protein and the Nucleoprotein, Nucleocapsid protein, NC, Protein N of SARS-CoV-2 (166/504).

Our results demonstrate that it is intriguing to observe the significant similarity between ZnT8 protein and various proteins associated with SARS-CoV-2, such as VEMP_SARS2 Envelope small membrane protein, SPIKE_SARS2 protein, VME1_SARS2 Membrane protein, and notably the Nucleoprotein, Nucleocapsid protein, NC, Protein N. This raises the possibility that SARS-CoV-2, through molecular mimicry, could trigger T1DM.

There have been conflicting findings in the medical literature regarding the connection between the onset of T1DM and COVID-19. A recent study aimed to investigate this relationship by examining the presence of SARS-CoV-2 antibodies in individuals with diagnosed T1DM during the pandemic, as well as assessing the potential role of COVID-19 in triggering T1DM autoimmunity. The study did not find evidence of an increased frequency of SARS-CoV-2 antibodies in newly diagnosed T1DM patients compared to the general population in the short term. However, it is important to note that the study had a limited sample size, which prevents definitive conclusions from being drawn⁽²¹⁾. However, a series of studies have been conducted to investigate the potential correlation between SARS-CoV-2 and the onset of T1DM, demonstrating contradictory results to the previously mentioned study. Moreover, recent meta-analysis based primarily on medical claims databases in the United States suggest that SARS-CoV-2 infection is associated with an elevated risk of developing new-onset T1DM and diabetic ketoacidosis among children and adolescents. These findings emphasize the necessity for targeted measures to raise awareness among public health professionals and physicians, enabling the implementation of intervention strategies to mitigate the risk of T1DM development in children and adolescents who have contracted COVID-19⁽²²⁾.

SARS-CoV-2 encodes various proteins that play important roles in viral replication, immune evasion, and pathogenesis. Here's a comprehensive overview of the immunogenic roles of the mentioned SARS-CoV-2 proteins: The Spike protein's immunogenicity stems from its prominent surface exposure, making it readily accessible to immune cells. It elicits a robust humoral response, primarily involving neutralizing antibodies that target the receptor-binding domain and prevent viral entry. Additionally, Spike protein stimulates cellular immunity, inducing cytotoxic T cells to eliminate infected cells and memory T cells for long-term protection⁽²³⁾. The VME1 protein of SARS-CoV-2, an integral membrane protein, plays a critical role in viral assembly and budding. It interacts with the Spike protein and other structural components to form the viral envelope. While its precise immunogenic profile remains to be fully elucidated, studies suggest that VME1 may induce an immune response⁽²⁴⁾. The VEMP protein of SARS-CoV-2,

another integral membrane protein, is involved in viral envelope formation and budding. Similar to VME1, its immunogenicity is still under investigation. However, research indicates that VEMP may contribute to the host immune response⁽²⁵⁾. The A0A883GPN5 protein (Nucleoprotein) of SARS-CoV-2, the most abundant SARS-CoV-2 protein, encapsulates the viral RNA genome and plays a structural role in the nucleocapsid. It remains largely concealed within the virion and is not extensively exposed during natural infection, resulting in a weaker immune response compared to the Spike protein⁽²⁶⁾.

The onset of autoimmune diseases following molecular mimicry exhibits a variable timeline, ranging from weeks to years' post-infection. This variability can be attributed to several factors, including genetic predisposition, immune response dynamics, and environmental exposures⁽²⁷⁻²⁹⁾. Thus, the timeline between COVID-19 infection and T1DM onset in studies ranged from weeks to months, suggesting a relatively rapid progression of autoimmunity in some individuals^(30,31). This rapid onset could be attributed to the strong immune response elicited by the viral infection in genetically susceptible individuals.

We did not find any study or specific information in the literature that demonstrates that SARS-CoV-2 proteins, such as the small envelope membrane protein VEMP_SARS2, the SPIKE_SARS2 protein, the VME1_SARS2 membrane protein, and primarily the nucleoprotein, nucleocapsid protein, NC, N protein, exhibited potential to trigger an autoimmune response leading to the destruction of pancreatic beta cells, a hallmark of T1DM. Thus, our study highlights the need for further research to elucidate the precise mechanisms involved and develop preventive strategies in vulnerable populations.

CONCLUSION

This study employed a combination of sequence analysis, structural analysis by immunoinformatics techniques, to delve into the potential structural similarities between ZnT8 and COVID-19 proteins. While the findings unveil a degree of important of proteic similarities, further investigations are warranted to establish a definitive link between these observations and the potential triggering of T1DM by COVID-19 infection through molecular mimicry. News studies should encompass functional assessments of the identified similarities and their role in the immune response.

Conflicts of interest:

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

BIBLIOGRAPHY

1. **Shrestha N, Shad MY, Ulvi O, Khan MH, Karamehic-Muratovic A, Nguyen UDT, et al.** The impact of COVID-19 on globalization. *One Health*. 2020; 11:100180.
 2. **Ashraf O, Young M, Malik KJ, Cheema T.** Systemic Complications of COVID-19. *Crit Care Nurs Q*. 2020;43:390-9.
 3. **Liu Y, Sawalha AH, Lu Q.** COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021; 33:155-62.
 4. **Pugliese A.** Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17 Suppl 22:31-6.
 5. **Op de Beeck A, Eizirik DL.** Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the β cells? *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12:263-73.
 6. **Williams CL, Long AE.** What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019; 62:1969-76.
 7. **Oldstone MB.** Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J*. 1998; 12:1255-65.
 8. **Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al.** Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022; 20:129.
 9. **Agrawal P, Sharma S, Pal P, Ojha H, Mullick J, Sahu A.** The imitation game: a viral strategy to subvert the complement system. *FEBS Lett*. 2020; 594:2518-42.
 10. **Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al.** Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018; 95:100-23.
 11. **Smith SC, Allen PM.** The recognition of self-antigens and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 1991; 3:22-5.
 12. **Qin S, Liu Y, Tempel W, Eram MS, Bian C, Liu K, et al.** Structural basis for histone mimicry and hijacking of host proteins by influenza virus protein NS1. *Nat Commun*. 2014; 5:3952.
 13. **Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS.** New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14:2211-7.
 14. **Andrade LJO, Vinhaes A, Almeida R S, Bispo Junior WS, Fonseca BKS, Melo PRS.** TYPE 1 DIABETES AND VIRAL INFECTIONS - similarities among human glutamic acid decarboxylase-65 (gad65), human insulin and H1N1 influenza a virus. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2016; 4:5-12.
 15. **Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al.** New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020; 43:e170-e171.
 16. **Maddaloni E, Buzzetti R.** Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36:e33213321.
 17. **Jia X, He L, Miao D, Waugh K, Rasmussen CG, Dong F, et al.** High-affinity ZnT8 Autoantibodies by Electrochemiluminescence Assay Improve Risk Prediction for Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106:3455-63.
 18. **Felipe Cuspoca A, Isaac Estrada P, Velez-van-Meerbeke A.** Molecular Mimicry of SARS-CoV-2 Spike Protein in the Nervous System: A Bioinformatics Approach. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 20:6041-54.
 19. **Orlov YL, Baranova AV, Tatarinova TV.** Bioinformatics Methods in Medical Genetics and Genomics. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:6224.
 20. **Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, Moua O, Fowler KT, Rangasamy S, et al.** A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57:2693-7.
 21. **Tiberti C, Nenna R, Tromba V, Filardi T, Petrarca L, Silvestri F, et al.** No effects of COVID-19 on the development of type 1 diabetes autoimmunity and no evidence of an increased frequency of SARS-CoV-2 antibodies in newly diagnosed type 1 diabetes patients relative to healthy subjects. *Acta Diabetol*. 2023; 60:1301-7.
 22. **Rahmati M, Yon DK, Lee SW, Udeh R, McEvoy M, Kim MS, et al.** New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Med Virol*. 2023; 95:e28833.
 23. **Kunkel G, Madani M, White SJ, Verardi PH, Tarakanova A.** Modeling coronavirus spike protein dynamics: implications for immunogenicity and immune escape. *Biophys J*. 2021; 120:5592-618.
 24. **Gfeller D, Schmidt J, Croce G, Guillaume P, Bobisse S, Genolet R, et al.** Improved predictions of antigen presentation and TCR recognition with MixMHCpred2.2 and PRIME2.0 reveal potent SARS-CoV-2 CD8+ T-cell epitopes. *Cell Syst*. 2023; 14:72-83.e5.
 25. **Kundu R, Narean JS, Wang L, Fenn J, Pillay T, Fernandez ND, et al.** Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nat Commun*. 2022; 13:80.
 26. **López-Muñoz AD, Kosik I, Holly J, Yewdell JW.** Cell surface SARS-CoV-2 nucleocapsid protein modulates innate and adaptive immunity. *Sci Adv*. 2022; 8:eabp9770.
 27. **Li S, Yuan S, Schooling CM, Larsson SC.** A Mendelian randomization study of genetic predisposition to autoimmune diseases and COVID-19. *Sci Rep*. 2022; 12:17703.
 28. **Vahabi M, Ghazanfari T, Sepehrnia S.** Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-COV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. *Int Immunopharmacol*. 2022; 112:109183.
 29. **Júnior DST.** Environmental and individual factors associated with protection and predisposition to autoimmune diseases. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020; 14:13-23.
 30. **Marchand L, Pecquet M, Luyton C.** Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020; 57:1265-6.
 31. **Stathi D, Triantafyllidis KK, Zafeiri M, Karalliedde J, Kechagias KS.** COVID-19 induced type 1 diabetes: A systematic review of case reports and series. *J Int Med Res*. 2023; 51:3000605231210403.
-

Trabajo Original



Vinculación entre el Findrisc. Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular comparativo mediante 3 scores en una cohorte de pacientes con hipotiroidismo

DULCEY SARMIENTO L.A.^{1*}. AMAYA MUÑOZ M.C.¹. LIZCANO MANRIQUE A.P.¹. GUTIERREZ PRIETO E.Y.¹. GOMEZ J.A.¹. HERNANDEZ J.¹. BLANCO PIMIENTO E.C.¹. CILIBERTI M.P.¹. QUINTERO ROMERO A.².

¹Universidad Autónoma de Bucaramanga. Colombia.

²Universidad Metropolitana, Barranquilla.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 7 de septiembre de 2023

Revisión: 24 de abril de 2024

Aceptado: 8 de mayo de 2024

Palabras clave:

Hipotiroidismo

diabetes

epidemiología

RESUMEN

Está en discusión si el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente de eventos cardiometabólicos, incluida la diabetes. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre el hipotiroidismo y diabetes a través del FINDRISC así como el riesgo cardiovascular a través de 3 sistemas de estratificación. Se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2015 hasta diciembre 2017 en un hospital suramericano. Se incluyeron los pacientes que tenían colesterol total en ayunas, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y glucosa plasmática. Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución, y las variables cualitativas como porcentajes. Se realizó la prueba "t" de Student para evaluar las diferencias entre dos variables. Todos los análisis estadísticos de los resultados de la base de datos se realizaron con (SPSS 20.1). El presente estudio demostró que la presencia de criterios de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo es realmente alta, siendo mayor en el género femenino con 68% frente al masculino con un 32%. Se encontró un score FINDRISC bajo (38%), moderado (34%) y alto (28%) riesgo. La ecuación de Framingham clasificó un mayor porcentaje de pacientes mujeres con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo en comparación con las ecuaciones PROCAM y SCORE. Se encontró un mayor riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con perfil de hipotiroidismo no controlado, mostrando correlación estadística para los 3 sistemas de estratificación utilizados. En resumen, el hipotiroidismo es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular así como para el desarrollo de diabetes. El hipotiroidismo no controlado se asocia con mayores desenlaces adversos a mediano y largo plazo.

*Autor para correspondencia: ldulcey37@unab.edu.co

ABSTRACT

Keywords:

hypothyroidism
diabetes
epidemiology

Whether hypothyroidism is an independent risk factor for cardiometabolic events, including diabetes. Our objective was to evaluate the association between hypothyroidism and diabetes through FINDRISC as well as cardiovascular risk through 3 stratification systems. A retrospective study was carried out from January 2015 to December 2017 in a South American hospital. Patients who had fasting total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, and plasma glucose were included. Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) according to their distribution, and qualitative variables as percentages. A student's "t" test was performed to assess the differences between the two variables. All statistical analyses of the database results were performed with (SPSS 20.1). The present study demonstrated that the presence of metabolic syndrome criteria in patients diagnosed with hypothyroidism is high, being higher in the female gender at 68% compared to the male at 32%. A FINDRISC score was found for low (38%), moderate (34%), and high (28%) risk. The Framingham equation classified a higher percentage of female patients with hypothyroidism as having low cardiovascular risk compared to the PROCAM and SCORE equations. It was found that there was a greater cardiovascular risk in those patients with an uncontrolled hypothyroidism profile, showing a statistical correlation of said alteration for the 3 stratification systems used. In conclusion, hypothyroidism is a risk factor for cardiovascular disease as well as for the development of diabetes. Uncontrolled hypothyroidism in the present study is associated with greater adverse outcomes in the medium and long term.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tienen amplios efectos en el cuerpo y juegan un papel importante en la homeostasis del sistema cardiovascular⁽¹⁾, por lo que la función tiroidea anormal impacta la salud en general. Los pacientes con hipotiroidismo tienen un mayor riesgo de anomalías cardiovasculares, como dislipidemia y aterosclerosis acelerada⁽²⁾. Se desconoce a profundidad si el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares o mortalidad y si los adultos con hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular preexistente podrían tener un riesgo cardiovascular particularmente alto⁽³⁻⁵⁾. El presente estudio busca establecer a través de tres sistemas de estratificación de manera comparativa el riesgo cardiovascular y para el desarrollo de diabetes, así como la presencia de alteraciones encontradas en el síndrome metabólico en una cohorte de pacientes suramericanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El grupo con hipotiroidismo constaba de una muestra aleatoria de 100 pacientes. El diagnóstico de hipotiroidismo se confirmó de acuerdo con los criterios publicados por la asociación americana de la tiroides⁽¹¹⁾ y el diagnóstico hormonal fue basado en un kit de detección a través de ELISA con un panel de tiroides (T4 libre y TSH) de la casa comercial MONOBIND INC,

validado de manera internacional⁽¹²⁾. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años puesto que las ecuaciones de riesgo cardiovascular empleadas no han sido validadas en pacientes de menores edades.

Métodos

Es un trabajo retrospectivo basado en una muestra aleatoria de 100 pacientes hipotiroideos asistidos en un centro sudamericano. El objetivo es evaluar riesgo metabólico y cardiovascular a través de diferentes scores de 2015 a diciembre 2017 así como la correlación entre el grado de control del hipotiroidismo con el perfil de riesgo cardiovascular mediante las escalas a utilizar. Se considero control del hipotiroidismo como niveles de TSH y T4 libres acordes al grupo etario.

Criterios de inclusión, exclusión y evaluación de riesgo cardiovascular y de diabetes

La frecuencia y factores de síndrome metabólico se analizaron mediante los criterios del ATP-III. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de hipotiroidismo previamente al menos 6 meses antes del momento del ingreso al estudio, que manifiestan en su deseo de participar tras la explicación del objetivo y alcances del estudio. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer previo al estudio tanto en remisión como reciente, menores de 60 años, enfermedad renal crónica estadio V y con hospitalización en los últimos 3 meses previos al reclutamiento puesto que ello puede generar sesgos tanto por la elevación del riesgo vascular en cáncer y enfermedad renal terminal, así como la infra estimación de

aquellos menores de 60 años. El riesgo cardiovascular se estimó para cada sujeto mediante las tres ecuaciones de riesgo y luego se clasificó a los sujetos como de riesgo coronario bajo, moderado o alto a 10 años utilizando Framingham, PROCAM (<10%, 10% -20% y > 20%, respectivamente) y SCORE (<3%, 3% -4% y ≥5%, respectivamente)⁽¹³⁾. Los pacientes con enfermedad coronaria establecida u otras enfermedades ateroscleróticas se definieron directamente como de alto riesgo cardiovascular (>20%) según las tres directrices⁽¹⁴⁾. Lo mismo ocurrió con aquellos en prevención primaria con diabetes mellitus tipo 2, cuando se utilizaron los sistemas Framingham y SCORE⁽¹⁵⁾. Por otro lado, se calculó la SCORE de riesgo en pacientes hipotiroideos con factores de riesgo de 0 a 1 en prevención primaria, en los que no fue necesaria la evaluación del riesgo cuando se aplicaron las guías del NCEP-ATPIII⁽¹⁵⁾.

Para el sistema SCORE, el gráfico de 10 años se calculó el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal por sexo, edad, presión arterial sistólica, tabaquismo y cociente colesterol total/colesterol HDL⁽¹⁵⁾. El riesgo de diabetes se evaluó mediante el FINDRISC score con las variables correspondientes a dicha escala⁽¹⁶⁾.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución y las variables cualitativas como porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Se realizó la prueba “t” de Student para evaluar las diferencias entre dos variables. Un valor de p<0.05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos de los resultados de la base de datos se realizaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS para Windows, v.20.1; Chicago, IL).

Consideraciones Éticas

Los aspectos éticos de este trabajo de investigación se llevaron a cabo sobre la base de los criterios del Informe Belmont, ajustados a sus principios de respeto a la persona, beneficencia y justicia y, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. Así mismo, estará sujeto a la legislación venezolana y su código de deontología médica de 1985 (actualmente vigente) en su título V, capítulo 4, en lo referente a la investigación en seres humanos. Se resguarda la privacidad e integridad física de los participantes. Mediante consentimiento informado se explicaron los objetivos, procedimientos que se realizaron y de los riesgos y complicaciones inherentes.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características basales de la población incluida en el estudio así como el tiempo de diagnóstico y la dosis media de levotiroxina.

Tabla I. Características de la cohorte de pacientes y sus variables.

Variable	Valores
Edad Media	79.5 ± 14.1 años
Género	Femenino 68% - Masculino 32%
Tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo	11.8 ± 5.6 años
Dosis media de levotiroxina	75 ± 51 mcg

En la Tabla II, en cuanto a los criterios del ATP-III estos fueron los hallazgos encontrados en la cohorte de 100 pacientes. Se encontró prevalencia de cifras elevadas de IMC, circunferencia abdominal, glicemia, colesterol total y TAG en una muestra importante de la población a estudio. Por otro lado, el 59% de la población tiene cifras normales de presión arterial, y 61% con HDL normal.

Tabla II. Criterios del ATP-III y resultados de la cohorte de pacientes.

Criterios del ATP-III	Resultados
IMC	
Elevado	65%
Normal	35%
Tensión arterial	
Elevada	41%
Normal	59%
Circunferencia abdominal	
Elevada	79%
Normal	21%
Glicemia	
Elevada	62%
Normal	38%
Colesterol total elevado	
Elevado	67%
Normal	33%
HDL	
Bajo	39%
Normal	61%
Triglicéridos	
Elevados	63%
Normales	37%

En la Tabla III. Se refleja el riesgo cardiovascular estimado por los 3 SCORES en cuanto a las modalidades de bajo, moderado y alto riesgo.

Tabla III. Prevalencia de pacientes con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según Framingham (<10%, 10% -20% y > 20%), SCORE (<3%, 3% -4% y ≥5%) y PROCAM (<10%, 10% -20% y > 20%).

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto
FRAMINGHAM	71%	15%	14%
SCORE	64%	22%	14%
PROCAM	59%	28%	13%

En la Tabla IV, en cuanto a la relación a los valores de riesgo cardiovascular por género se presentó una prevalencia de bajo riesgo en mujeres según las 3 escalas. A su vez, se observó mayor prevalencia en hombres que en mujeres para alto riesgo cardiovascular.

Tabla IV. Prevalencia de pacientes clasificados en riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según el género según FRAMINGHAM (<10%, 10% -20% y > 20%, respectivamente), SCORE (<3%, 3% -4%, y ≥5%, respectivamente), PROCAM (<10%, 10% -20% y > 20%, respectivamente)

Scores y riesgo	Mujeres	Hombres
FRAMINGHAM		
Bajo	52%	19%
Moderado	10%	5%
Alto	6%	8%
SCORE		
Bajo	48%	16%
Moderado	15%	7%
Alto	5%	9%
PROCAM		
Bajo	53%	6%
Moderado	11%	17%
Alto	4%	9%

En la Tabla V, se presenta la correlación entre el control del perfil tiroideo y el riesgo cardiovascular de acuerdo a los 3 scores.

En la Tabla VI, se observa los puntajes obtenidos del FINDRISC para los pacientes integrantes del estudio en base al riesgo catalogado como bajo, moderado y alto.

Tabla VI. Puntaje del FINDRISC encontrado en los pacientes del estudio.

Puntaje FINDRISC	Valor
Bajo riesgo	38%
Moderado riesgo	34%
Alto riesgo	28%

Tabla V. Correlación entre el control del hipotiroidismo y el riesgo cardiovascular de acuerdo a los 3 scores

Variables	Valor de p para Bajo riesgo		Valor de p para Moderado riesgo		Valor de p para Alto riesgo	
	Hipotiroidismo controlado	Hipotiroidismo no controlado	Hipotiroidismo controlado	Hipotiroidismo no controlado	Hipotiroidismo controlado	Hipotiroidismo no controlado
Framingham	p = 0.089	p = 0.075	p = 0.154	p = 0.128	p = 0.052	**p = 0.046
SCORE	p = 0.102	p = 0.119	p = 0.095	p = 0.101	p = 0.061	**p = 0.043
PROCAM	p = 0.115	p = 0.131	p = 0.087	p = 0.099	p = 0.055	**p = 0.039

**Significancia estadística encontrada en el análisis entre variables.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que la presencia de criterios de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo es realmente alta, principalmente en el género femenino (68%) en comparación al masculino (32%). El tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo fue de 11.8 +/- 5.6 años. El principal criterio de síndrome metabólico fue la presencia de circunferencia abdominal, seguida de colesterol total elevado y un elevado índice de masa corporal, siendo encontradas en la población con hipotiroidismo a nivel internacional⁽¹⁶⁾. Son preocupantes estos valores puesto que señalan una alta prevalencia de criterios de síndrome metabólico en esta cohorte poblacional en particular.

La ecuación de Framingham clasificó un mayor porcentaje de pacientes de género femenino con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo en comparación con las ecuaciones PROCAM y SCORE. Este estudio mostró una alta prevalencia de pacientes con hipotiroidismo con bajo riesgo cardiovascular independientemente del sistema de riesgo cardiovascular utilizado.

La concordancia observada entre Framingham y PROCAM fue del 84% (w 0.45, p<0.0001), entre Framingham y SCORE 79.2% (w 0.37, p<0.0001) y entre PROCAM y SCORE 90.4% (p<0.42, p<0.0001). Sin embargo, algunos estudios señalan que las diferentes escalas para la estimación del riesgo cardiovascular global en la población general podrían subestimar el riesgo real en los pacientes con hipotiroidismo⁽¹⁷⁾. Los valores del riesgo cardiovascular alto estimados por género fueron casi equiparables para los sistemas 3 sistemas de estratificación usados. Se encontró mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo no controlado, mostrando correlación estadística para los 3 sistemas de estratificación utilizados, estos hallazgos concuerdan con la mayor mortalidad incluida la de tipo cardiovascular en quienes no presentan control de la enfermedad como se ha demostrado en otros estudios⁽¹⁸⁾. Adicionalmente se encontró que el riesgo de desarrollo de diabetes es estimado como bajo en el (38%), moderado en (34%) y alto en el (28%) cuyos resultados son similares a los encontrados en otros estudios⁽¹⁹⁻²⁰⁾. El presente estudio enfatiza la necesidad de validar las diferentes ecuaciones de riesgo utilizadas para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo y adaptar como propuesta la inclusión del perfil tiroideo en la evaluación integral, así como de estimar mediante el FINDRISC los riesgos para alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos para dichas cohortes de pacientes.

CONCLUSIONES

La evaluación global del riesgo se ha convertido en un componente aceptado de las guías clínicas y recomendaciones en medicina cardiovascular. El síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo cardiovascular en la población general, incluyendo pacientes con hipotiroidismo. El

hipotiroidismo especialmente no controlado muestra una asociación con mayor riesgo de enfermedad coronaria a través de los 3 sistemas de estratificación usados en el presente estudio. El reemplazo adecuado con terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipotiroidismo es una estrategia fundamental para disminuir los riesgos potenciales. Así mismo el riesgo del desarrollo de diabetes mediante FINDRISC mostró una alta proporción de pacientes como moderado y alto riesgo.

Este estudio está limitado por múltiples variables. En primer lugar por su diseño retrospectivo y transversal en un único centro. En segundo lugar, no realizamos un seguimiento prospectivo de los eventos clínicos de los pacientes. En tercer lugar, no seguimos a los pacientes en cuanto al control metabólico a lo largo del tiempo. Cuarto, algunos de nuestros análisis pueden estar limitados por un tamaño de muestra pequeño así como el volumen escaso en el subgrupo de hombres quienes presentan un mayor riesgo cardiovascular a edades más tempranas lo cual puede convertirse en un sesgo al momento de hacer los análisis. Consideramos realizar estudios con muestras más amplias de pacientes y revisar la evidencia científica derivada a posteriori en la caracterización de esta cohorte poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al.** Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev.* 2017; 75:307-26.
2. **Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ-H.** Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23:189.
3. **Choo J, Yoon S-J, Ryu H, Park M-S, Lee H, Park Y, et al.** The Seoul metropolitan lifestyle intervention program and metabolic syndrome risk: A retrospective database study. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2016; 13:667.
4. **Ter Horst R, Van den Munckhof ICL, Schraa K, Aguirre-Gamboa R, Jaeger M, Smeekens SP, et al.** Sex-specific regulation of inflammation and metabolic syndrome in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40:1787-800.
5. **Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al.** Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia [Internet].* 2017; 60:1261-70.
6. **Gouveia ER, Gouveia BR, Marques A, Peralta M, França C, Lima A, et al.** Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. *International journal of environmental research and public health,* 2021; 18: 1303.
7. **Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K.** Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel

- for early detection, management, and risk stratification in the west Virginian population. *Int J Med Sci.* 2016; 13:25-38.
8. **Tang K, Zhang Q, Peng NC, Zhang M, Xu SJ, Li H, et al.** Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-stimulating hormone concentrations. *J Int Med Res.* 2020; 48:030006052096687.
 9. **Shin KA, Kim EJ.** Association between thyroid hormone and components of metabolic syndrome in euthyroid Korean adults: A population-based study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021; 100:e28409.
 10. **Tian L, Shao F, Qin Y, Guo Q, Gao C.** Hypothyroidism and related diseases: a methodological quality assessment of meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9:e024111.
 11. **Kim HK, Song J.** Hypothyroidism and diabetes-related dementia: Focused on neuronal dysfunction, insulin resistance, and dyslipidemia. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:2982.
 12. **Liu FH, Hwang JS, Kuo CF, Ko YS, Chen ST, Lin JD.** Subclinical hypothyroidism and metabolic risk factors association: A health examination-based study in northern Taiwan. *Biomed J.* 2018; 41:52-8.
 13. **Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L.** Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol.* 2011; 18.
 14. **Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A.** Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. *Prev Med Rep.* 2019; 13:113-7.
 15. **Saif-Ali R, Kamaruddin NA, AL-Habori M, Al-Dubai SA, Ngah WZW.** Relationship of metabolic syndrome defined by IDF or revised NCEP ATP III with glycemic control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12.
 16. **Jølle A, Midthjell K, Holmen J, Carlsen SM, Tuomilehto J, Bjørngaard JH, et al.** Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019; 7:e000769.
 17. **Teixeira P de F dos S, dos Santos PB, Pazos-Moura CC.** The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11:204201882091786.
 18. **Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC.** Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity - the PORMETS study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19:75-83.
 19. **Li R-C, Zhang L, Luo H, Lei Y, Zeng L, Zhu J, et al.** Subclinical hypothyroidism and anxiety may contribute to metabolic syndrome in Sichuan of China: a hospital-based population study. *Sci Rep.* 2020; 10:2261.
 20. **Bermúdez V, Salazar J, Añez R, Rojas M, Estrella V, Ordoñez M, et al.** Metabolic Syndrome and subclinical hypothyroidism: A type 2 diabetes-dependent association. *J Thyroid Res.* 2018; 2018:8251076.
-

Nueva imagen,
la confianza de siempre.

 **LACba**

*acompañando tu **salud***

Docencia e investigación, participación científica y renovación tecnológica.

Un laboratorio con profesionales ocupados en tu bienestar.



www.lacba.com.ar



informes@lacba.com.ar



011 4860 1000

Encontranos en:

TCba
CENTRO DE DIAGNÓSTICO

ALMAGRO
Salguero 560

URQUIZA
Av. Álvarez Thomas 2681

PALERMO
Av. Santa Fé 3373 4 "D"

CABALLITO
Hidalgo 568

Trabajo Original



Factores relacionados a presión arterial elevada en trabajadores universitarios

MARTINELLI MI*, MANNI D, COSTA L, BERTA E, RECCE C

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 1 de abril de 2024

Revisión: -

Aceptado: 22 de abril de 2024

Palabras clave:

presión arterial

adiposidad central

actividad física

factores psicosociales

RESUMEN

La HTA es una enfermedad multifactorial y pocas veces se diagnostica en sus primeras etapas. El objetivo fue estudiar factores de riesgo relacionados a Presión Arterial (PA) elevada en trabajadores de la Facultad de Ciencias Médicas, de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Estudio analítico de corte transversal. Muestra no probabilística de 216 trabajadores clasificados según PA en: PA normal y PA elevada (superior a PA límite: PA sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg). Se estudiaron factores de riesgo: circunferencia cintura (CC) (≥ 94 cm hombres y ≥ 88 cm mujeres), peso excesivo según IMC (≥ 25 kg/m² en menores de 65 años; ≥ 27 kg/m² en mayores de 65 años), actividad física (< 150 min/semana), tabaquismo (fumador/exfumador), duración sueño (< 6 y > 8 hs), insomnio, estrés, ansiedad y depresión. Resultados expresados en porcentaje y media \pm SD. La asociación entre elevada PA y factores de riesgo se estimó utilizando prueba χ^2 . Valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el programa infoStat.

Resultados: el 64.8% fueron mujeres y 67.6% docentes. El 78.7% tenía título universitario y/o posgrado. El 66.2% superó la PA límite. El 56.5% presentó exceso de peso y 58.3% CC elevada. El 47.7% realizó menos de 150 min de actividad física/semana. El 83.8% no fuman ni son exfumadores. El 49.1% presentó sueño corto y 40.7% síntomas de insomnio. El 50% presentó niveles de estrés moderado y el 1.9% estrés alto. El 27.3% presentó ansiedad y el 7.4% depresión. Se observó relación estadísticamente significativa entre la PA elevada y el sexo ($p < 0.001$), el IMC ($p < 0.001$) y la CC ($p < 0.001$). Para las variables edad, nivel educativo, actividad física, hábito tabáquico, sueño, insomnio, estrés, ansiedad y depresión no se observó asociación con la PA elevada.

Conclusión: el IMC, CC y sexo fueron los tres factores que están relacionados con la PA elevada en esta muestra de trabajadores universitarios.

*Autor para correspondencia: mmartine@fcm.unl.edu.ar

ABSTRACT

Keywords:

blood pressure
central obesity
physical activity
psycho social factors

Hypertension is a multifactorial disease and is rarely diagnosed in its early stages. The objective was to study risk factors related with high Blood Pressure (BP) in workers from two faculties of the Litoral National University, Santa Fe, Argentina.

Cross-sectional and analytical study. Non-probabilistic sample of 216 workers classified according to BP in two groups: normal BP and elevated BP (higher than borderline BP: systolic BP \geq 130 mmHg and/or diastolic BP \geq 85 mmHg).

The following risk factors were considered: waist circumference (WC) (\geq 94cm for men and \geq 88cm for women), unhealthy weight according to BMI (<65 years: \geq 25 kg/m²; \geq 65 years: \geq 27 kg/m²), physical activity (<150minutes/week), smoking (smoker/ex-smoker), sleep duration (<6 and >8 hours) and insomnia, stress, anxiety and depression. Results in percentage and mean \pm SD. The relationship between elevated BP and risk factors was estimated using the Chi-square test. The infoStat program was used.

Results: 64.8% of the sample were women and 67.6% university teachers. 78.7% had a university and postgraduate studies. 66.2% exceeded borderline BP. 56.5% had unhealthy weight and 58.3% had increased WC. 47.7% performed less than 150 min of physical activity/week. 16.2% do not smoke or ex-smoker. 49.1% had short sleep and 40.7% had symptoms of insomnia. 50% had moderate stress levels and 1.9% had high stress levels. 27.3% presented anxiety and 7.4% depression. A statistically significant relationship was observed between elevated BP and sex (p<0.001), BMI (p<0.001) and WC (p<0.001). None of other variables (age, educational level, physical activity, smoking, sleep, insomnia, stress, anxiety and depression) was significantly relationship with the BP.

Conclusion: BMI, WC and sex were the three factors that in this study were associated to elevated BP.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Es una enfermedad no transmisible, multifactorial, y pocas veces se diagnostica en sus primeras etapas⁽¹⁾. La prevalencia de HTA en Argentina se mantuvo constante y sostenida durante 13 años (2005-2018)⁽²⁾. Casi la mitad de las personas con hipertensión no son conscientes de que padecen la enfermedad y la hipertensión no se trata adecuadamente en aproximadamente la mitad de aquellos que tienen el diagnóstico⁽³⁾.

La Presión Arterial (PA) aumenta con la edad y es variable según el sexo. A medida que avanza la edad hay cambios en la hemodinamia causados por el aumento de la rigidez arterial lo que provoca un aumento de PA sistólica (PAS) y disminución de la PA diastólica (PAD) en personas de edad avanzada⁽¹⁾.

La etiología de la HTA es variada y compleja e involucra la interacción de múltiples factores genéticos pero también son responsables factores ambientales y conductuales. Un estilo de vida sedentario, el tabaquismo, la alimentación inadecuada que conduce a obesidad, también pueden contribuir al desarrollo de HTA⁽⁴⁾. El aumento de la adiposidad, ya sea evaluado por el aumento del peso corporal, el IMC o la circunferencia de la cintura, está fuertemente asociado con una mayor PA⁽⁵⁾.

En la actualidad, se reconoce que los factores psicosociales contribuyen al desarrollo de la presión arterial elevada. Los

factores identificados son: trastornos del sueño, el estrés, la ansiedad, la depresión, la soledad, el aislamiento social y los factores socioeconómicos^(6,7).

La respuesta al estrés psicosocial provoca cambios fisiológicos y de conducta que influyen a nivel Sistema Nervioso Central (SNC) y de los sistemas endocrino, cardiovascular, inmune y gastrointestinal. La activación del sistema nervioso simpático desencadena la liberación de catecolaminas que provoca un incremento de la frecuencia cardíaca y una vasoconstricción selectiva, elevando la presión arterial. Niveles altos de estrés a lo largo del tiempo se han asociado a HTA, así como a conductas y estilos de vida poco saludables⁽⁶⁾.

Patrones de sueño inadecuados y el insomnio constituyen factores de riesgo modificables de HTA^(8,9,10). El insomnio puede contribuir al desarrollo de la HTA a través de mecanismos que incluyen la inflamación crónica y la sobreactivación del sistema nervioso simpático y del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal⁽⁸⁾. Los pacientes que presentan síntomas de ansiedad y depresión tienen un mayor probabilidad de no incorporar conductas saludables y presentar baja adherencia a la medicación, lo que puede contribuir a la hipertensión⁽¹¹⁾.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue describir los factores de riesgo y su posible relación con la PA elevada en personal de dos facultades vinculadas con la Salud de la Universidad Nacional del Litoral durante el segundo semestre de 2023.

MATERIALES y METODOS

Se realizó un estudio analítico, de corte transversal. Participaron docentes, administrativos y personal de mantenimiento de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) y de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB) de la Universidad Nacional del Litoral. Se realizó un muestreo consecutivo entre julio y noviembre de 2023. Criterios exclusión: enfermedad cardiovascular previa y mujeres embarazadas o en lactancia. Del total de 233 participantes, 216 tuvieron completos los registros. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la FCM-UNL y se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y la decisión del participar fue completamente voluntaria.

Variabes analizadas y criterios diagnósticos

Presión Arterial (PA): se midió con tensiómetros digitales Omrom. PA elevada: PA igual o mayor a la categoría de PA límite (PAS \geq 130 mmHg y/o PAD \geq 85 mmHg) y HTA sistólica aislada (PAS \geq 140 mmHg y PAD $<$ 90 mmHg)⁽¹⁾. Se indagó acerca de la medicación utilizada para controlar la PA.

Circunferencia de cintura (CC): se midió a nivel umbilical y se clasificó según criterio Asociación Latinoamericana de Diabetes (2019): \geq 94 cm en hombres y \geq 88 cm en mujeres⁽¹²⁾.

Cuestionario autoadministrado para obtener información de variables relacionadas con la PA elevada. Peso y la talla por autoreporte para calcular índice de masa corporal (IMC): se consideró exceso de peso un índice \geq 25 kg/m² (menores de 65 años) y \geq 27 kg/m² (mayores o iguales a 65 años)⁽¹²⁾. Siendo este registro una limitación, ya generalmente el autoreporte representa un número inferior al de medición antropométrica. Nivel educativo: primario, secundario, terciario, universitario y posgrado y cantidad de horas diarias de trabajo. Se consultó la frecuencia y tiempo semanal dedicado a actividades moderadas o intensas, clasificándose, según la OMS: poco activo ($<$ 150 min/semana) y activo (\geq 150 minutos/semana). Hábito tabáquico: riesgo definido como exfumador/fumador actual⁽²⁾.

Duración del sueño nocturno se clasificó en corto ($<$ 6hs), adecuado (6-8hs) y largo ($>$ 8 hs). Síntomas de insomnio (dificultad para iniciar o mantener el sueño, sensación de sueño no reparador y uso de medicación para dormir)⁽⁹⁾. Estrés percibido durante el último mes: se utilizó la Escala de Estrés Percibido-10 (PSS-10)⁽¹³⁾. Ansiedad: se utilizó la Escala para Desorden de Ansiedad Generalizada (GAD-2), (cuestionario breve). Depresión: se utilizó el Cuestionario breve sobre la Salud del Paciente- 2 (PHQ-2). Precisión diagnóstica de la versión corta GAD-2 y PHQ-2 son comparables a las versiones largas⁽¹⁴⁾.

Análisis Estadístico: Los resultados se expresaron en porcentaje para variables categóricas y media \pm SD para variables continuas. La prueba de χ^2 se utilizó para evaluar la relación entre el PA elevada y las variables de estudio. Un valor

$p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el programa infoStat.

RESULTADOS

Se evaluaron 216 adultos de edad promedio 50.1 ± 7.7 años (rango: 40-72 años), de los cuales 64.8% fueron mujeres. En la tabla I se presentan las características de las personas evaluadas. La mayor parte (67.6%) fueron docentes. En relación con el nivel educativo, el grupo más representativo (78.7%) estuvo compuesto por aquellas personas que habían realizado estudios universitarios de grado y posgrado. El promedio de horas de trabajo fue 8.63 ± 2.01 .

El 66.2% presentó PA superior a la PA límite, siendo la prevalencia mayor en varones (87%) respecto a las mujeres (55%) ($p < 0.001$), sin diferencias según la edad ($p = 0.089$). De todos los evaluados que tenían PA elevada, el 28.7% estaba medicado y solo 1 paciente tenía controlada su PA.

Tabla I. Características de la muestra de trabajadores universitarios: factores relacionados a PA elevada.

Características	n	%
Sexo		
Femenino	140	64.8
Masculino	74	35.2
Nivel educativo		
Primario/secundario/terciario	46	21.3
Universitario/posgrado	170	78.7
Presión arterial		
PA normal	73	33.8
PA elevada	143	66.2
Clasificación IMC		
Bajo peso	4	1.9
Normal	84	38.9
Sobrepeso	74	34.3
Obeso	48	22.2
Circunferencia cintura (cc)		
CC normal	112	51.8
CC elevada	102	47.2
Estrés		
Bajo	90	41.7
Moderado	108	50.0
Alto	4	1.9
Actividad física		
$>$ 150 min/semana	103	47.7
\leq 150 min/semana	13	52.3
Fumar		
NO	181	83.8
Ex fumador/fumador	35	16.2
Sueño		
Corto	106	49.1
Adecuado	107	49.5
largo	3	1.4
Insomnio		
No	128	50.3
SI	88	40.7
Ansiedad		
No	155	71.8
SI	59	27.3
Depresión		
No	198	91.7
SI	16	7.4

El 56.5% de los encuestados presentó exceso de peso (sobrepeso y obesidad) y el 58.3% circunferencia de cintura superior a los puntos de corte. Poco más de la mitad de las personas refirió realizar menos de 150 min de actividad física por semana. Más del 80% de los encuestados manifestaron no fumar ni haber fumado en el pasado. La mayoría se clasificó en las categorías de sueño corto (49.1%) y adecuado (49.5%) y 40.7% presentaron síntomas de insomnio. El 50% presentó niveles de estrés moderado. La prevalencia de ansiedad fue 27.3% y de depresión fue 7.4%

Los resultados del análisis de la relación entre las distintas variables y la PA se presentan en la Tabla II. Se observó relación estadísticamente significativa entre la PA y el sexo ($p < 0.001$), el IMC ($p < 0.001$) y la CC ($p < 0.001$). Para las variables edad, nivel educativo, actividad física, hábito tabáquico, sueño, insomnio, estrés, ansiedad y depresión no se observó relación con la PA.

Tabla II. Relación entre la presión arterial y los factores de riesgo analizados

	PA normal		PA elevada		Valor p
	n	%	n	%	
Sexo					
Femenino	63	45,0	77	55,0	< 0,001
Masculino	10	13,2	66	86,8	
Nivel educativo					
Primario/secundario/terciario	20	43,5	25	56,5	0,118
Universitario/posgrado	53	31,2	117	68,8	
Actividad laboral en la Universidad					
Docente	46	31,5	100	68,5	0,304
Administrativo y mantenimiento	27	38,6	43	61,4	
IMC					
Bajo peso	2	50,0	2	50,0	<0,001
Normopeso	45	53,6	39	46,4	
Sobrepeso	17	23	57	77	
Obeso	4	8,3	44	91,7	
Circunferencia cintura					
CC normal	55	75,3	57	39,9	< 0,001
CC aumentada	18	24,7	84	58,7	
Actividad física					
>150 min/semana	34	33,0	69	67,0	0,054
≤ 150 min/semana	39	34,5	74	65,5	
Hábito tabáquico					
No fumador	60	33,1	121	66,9	0,209
Ex fumador	13	37,1	22	62,9	
Sueño					
Corto	32	30,2	74	69,8	0,301
Adecuado	39	36,4	68	63,5	
Largo	2	66,7	1	33,3	
Insomnio					
Si	28	31,8	60	68,2	0,610
No	45	35,2	83	64,0	
Estrés					
Bajo	28	31,1	62	68,9	0,553
Moderado	40	37,0	68	63,0	
Alto	2	50,0	2	50,0	
Ansiedad					
Si	20	33,9	39	66,1	0,961
No	52	33,5	103	66,5	
Depresión					
Si	7	43,8	9	56,3	0,374
No	65	32,8	133	67,2	

El p-valor informado es el asociado al test χ^2 . En negrita valores p significativos.

DISCUSION

La HTA es un problema importante de salud a nivel mundial por su magnitud y los riesgos asociados de complicaciones cardiovasculares⁽¹⁾. En el presente estudio, se observó una alta prevalencia de PA elevada (66.2%). Este resultado fue superior al informado en otros trabajos ya que habitualmente se considera solo la categoría HTA sin incluir a los individuos con PA limítrofe^(2,3). En el presente estudio se observó que de 143 trabajadores con PA elevada, 41 estaban medicados para la presión y solo 1 tenía la PA controlada, lo que podría representar una baja adherencia al tratamiento, situación ya ha sido informada previamente⁽³⁾. Mantener la PA en valores normales puede lograrse través de intervenciones destinadas a mejorar el estilo de vida (mejorar la alimentación, no fumar, evitar sedentarismo y estrés, entre otras) además de la medicación⁽¹⁾.

El sexo y la edad son dos factores no modificables ampliamente reconocidos que están relacionados a la PA. Los hombres tienden a tener niveles de PA más altos que las mujeres hasta la edad de 65 años, pero después la relación se invierte⁽²⁾. En este estudio, la edad no presentó relación con la PA.

La grasa corporal total evaluada a través del IMC y la grasa abdominal evaluada como CC son predictores de la HTA⁽⁵⁾. En un estudio realizado en mujeres, en Argentina demostraron una correlación positiva entre CC y PAS y PAD⁽¹⁵⁾. En los trabajadores universitarios, la frecuencia de exceso de peso fue superior a lo informado para la población de Santa Fe (32.9%) (ENFR) y 58.3% del personal evaluado presentaron valores aumentados de CC al igual que en otras investigaciones^(5,16), y se encontró relación significativa entre IMC, CC con la PA.

Collazos et al informó que el nivel de escolaridad está inversamente relacionado con la presencia de HTA⁽¹⁷⁾. La mayor parte de los trabajadores presentaron nivel universitario y/o posgrado y no se demostró relación del nivel educativo con la PA, al igual que en otro estudio realizado en mujeres adultas⁽⁵⁾.

Más de la mitad de los trabajadores destinó menos de 150 min semanales a la realización de actividad física, que es el mínimo recomendado por la OMS para la salud cardiovascular. La actividad física desempeña un papel clave en el desarrollo de hipertensión en las condiciones de estilo de vida actual. La mayoría de las recomendaciones se orientan a promover la realización de actividad física de moderada-vigorosa intensidad durante una determinada cantidad de tiempo a la semana⁽¹⁸⁾. El ejercicio intermitente de alta intensidad produce mayores cambios en la rigidez arterial, la función endotelial y la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la indicación de actividad física por parte del médico, además de la medicación, mejorará el tratamiento y el estado general de salud del individuo.

Desde hace muchos años se conoce que el riesgo de hipertensión puede triplicarse en las personas que fuman. La adicción al tabaco puede comprometer el tratamiento de los hipertensos y por lo tanto se les debe ofrecer asistencia continua. De los trabajadores evaluados, el 16.2 % manifestó ser fumador o exfumador. Si bien no se consultó por el fumador pasivo, es reconocido que la exposición al humo de segunda mano, tiene

consecuencias cardiovasculares similares y el riesgo es equivalente al del tabaquismo activo. No se encontró relación entre la PA y el hábito tabáquico^(6,19).

La experiencia del estrés, y sobre todo su impacto, es frecuentemente única y vivenciada de forma muy personal. Existen básicamente dos tipos de respuesta en el organismo: en primer lugar, una respuesta mediada por el SNC, y en segundo lugar, otra a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal de tipo agudo, pero que puede llegar a cronificarse⁽⁶⁾. Se ha demostrado que niveles altos de estrés a lo largo del tiempo se han asociado a HTA, así como a conductas y estilos de vida poco saludables⁽²⁰⁾. Más de la mitad de los encuestados en el presente estudio presentaron nivel moderado y alto de estrés pero no se demostró relación con la PA.

La privación de sueño parece actuar como un factor estresante en el cuerpo y activa el sistema simpático. Como resultado, se estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona y se aumenta la síntesis de catecolaminas⁽²¹⁾. Esto conduce a constricción de los vasos, lo que aumenta la presión arterial. Aproximadamente 50% de los evaluados duermen menos de 6 horas y la duración del sueño no estuvo relacionada a la PA elevada, a diferencia de otro estudio que demostró mayor prevalencia de HTA en adultos que tienen sueño corto⁽⁹⁾. El insomnio puede contribuir al desarrollo de hipertensión a través de mecanismos que incluyen la inflamación crónica y la hiperexcitación fisiológica. En el presente estudio, 40% de los evaluados presentaron síntomas de insomnio. Si bien no se encontró asociación del insomnio con la PA, otros estudios sí han demostrado que la hipertensión se asociaba significativamente con el insomnio^(8,9,10).

Entre los factores psicosociales que se han implicado en la HTA se destacan los estados emocionales (entre los más estudiados la ansiedad y depresión)^(6,11). La ansiedad puede cambiar el ritmo circadiano de la PA, lo que lleva a hipertensión nocturna e hipertensión matutina. En el presente estudio, el 27.3% de los evaluados presentó ansiedad, dato que supera al informado en el estudio epidemiológico de salud mental realizado en Argentina en 2018⁽²²⁾. La prevalencia de depresión fue baja en este estudio. Pero es importante considerar que el estado de ánimo depresivo se asocia con aumento de los niveles de presión arterial⁽¹⁷⁾.

Nuestros resultados no permiten concluir que exista una relación entre depresión, ansiedad y la PA, coincidente con lo informado en otro estudio⁽²³⁾.

Algunas limitaciones de este estudio están dadas por el tipo de muestreo que no fue probabilístico. No se consultó a los participantes si eran fumadores pasivos. Entre los factores psicosociales no se estudió la soledad ni el aislamiento social.

Se concluye que la PA elevada está relacionada con el sexo, la obesidad central y el IMC elevado en la muestra de trabajadores universitarios. No se encontró relación de la PA con los factores de estilo de vida (actividad física, fumar) ni los factores psicosociales evaluados en este estudio.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Financiación:

Proyecto CAID 2020 de la Universidad Nacional del Litoral.

Agradecimientos:

A Sol Suárez y Iara Corti por su colaboración en la recolección de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Consenso Argentino de Hipertensión Arterial.** Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol. 2018; 86 -2.
2. **4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo.** Resultados definitivos. Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación 1ª. ed., 2019. ISBN 978-950-896-554-7.
3. **Harrison DG, Coffman TM, Wilcox SC.** Pathophysiology of Hypertension – the Mosaic Theory and Beyond. Circ Res. 2021; 128: 847-63.
4. **Álvarez-Ochoa R, Torres-Criollo LM, Garcés Ortega JP, Izquierdo Coronel DC, Bermejo Cayamcela DM, LliguisupaPelaez B y col.** Factores de riesgo de hipertensión arterial en adultos. Una revisión crítica. Rev Latinoam Hipertensión. 2022;17-Nº 2.
5. **Nurdiantami Y, Watanabe K, Tanaka E, Pradono J, Anme T.** Association of general and central obesity with hypertension. Clin Nut 2018; 37:1259-63.
6. **Foguet-Boreu Q, García-Morzon L.** Estrés psicosocial, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Hipertensión y riesgo vascular. 2021; 38:83-90.
7. **Angel A, Avalos Oddi A, Bellia S, Cardinali D, Costa de Robert S, Eleit G y col.** Consenso de Aspectos Psicosociales en Enfermedad Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Arg Cardiol 2022; 90:1-93.
8. **Bathgate C, Fernandez-Mendoza J.** Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. Curr. Hypertens. Rep. 2018; 20:52.
9. **Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, Kurniawan AL, Chao JC.** Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. Nutrients. 2019; 11:1848.
10. **Dong Y, Yang FM.** Insomnia symptoms predict both future hypertension and depression. Preventive Medicine. 2019; 123: 41-7.
11. **Zhang Y, Chen Y, Ma L.** Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. J Clin Neurosc. 2018; 47:1-5.
12. **Belén M, Rossia M, Alordaa L, Maffeib C, Squillacea M. Oliva y col.** Factores asociados a glucemia alterada en ayunas

- en mujeres adultas no diabética. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2018;5:226-31.
13. **Poirat L, Gaye B, Perier M, Thomas F, Guibout C, Climie R et al.** Perceived stress is inversely related to ideal cardiovascular health: The Paris Prospective Study. *Int J Cardiol.* 2018; 270:312-8.
 14. **Staples L, Dear B, Gandy M, Fogliati V, Fogliati R, Karin E, et al.** Psycho metric properties and clinical utility of brief measures of depression, anxiety, and general distress: The PHQ-2, GAD-2, and K-6. *General Hospital Psychiatry.* 2019; 56:13-8.
 15. **Soutelo J, Saban M, Faraj G, Fritz M, González J, Barbero M y col.** Relación entre circunferencia de cintura y factores de riesgo metabólicos en mujeres argentinas. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2013; 50:25-9.
 16. **Blariza M, Calvano L, Pedrozo W, Martínez M, Bonneau G.** Obesidad, hipertensión, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 en dadores de sangre, individuos presuntamente sanos, del banco de sangre, tejidos y biológicos, de la ciudad de Posadas. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2019; 56:17-23
 17. **Collazos-Perdomo D, Ramirez-Ramos C, Torres de Galvis M, Correas-Orozco L, Ramirez-Mendez D, Castilla Agudelo G y col.** Asociación entre depresión mayor e hipertensión arterial en una población colombiana. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37:162-8.
 18. **Guías para la recomendación y prescripción de actividad física en adultos para promover la salud cardiovascular.** Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso 2020. *Rev Argent Cardiol.* 2021; 89:1-52.
 19. **Pipe J.** Tobacco addiction and hypertension. *Hum Hypertens.* 1996; 10:S13-6.
 20. **Park S, So W, Kang Y and Yang J.** Relationship between Perceived Stress, Obesity, and Hypertension in Korean Adults and Older Adults. *Healthcare.* 2023; 11:2271.
 21. **Barroso V, Brañas E, Caraballo M, Carrera F, Estevez M, García B, y col.** Alteraciones del sueño y su relación con el sistema endocrino. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2024;61:28-33.
 22. **Stagnaro J, Cía, A, Vázquez N, Vommaro H; Nemirovsky M; Sustas S y col.** Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Rev Argent de Psiquiatría.* 2018; XXIX (142): nov/dic 2018.
 23. **Jaén Águila F, Mediavilla García J, Navarrete N, Ramos Cortés J, Fernández Torres C y Jiménez Alonso J.** Ansiedad, depresión y su implicación en la hipertensión arterial resistente. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2014;31:7-13.
-

Caso Clínico***Treatment of prediabetes with sodium glucose type 2 cotransporter inhibitors (SGLT2 inh)?: report of a non obese, non insulin resistant patient with impaired glucose tolerance treated with dapagliflozin*****INSUA A.**

Departamento de Medicina Interna. Instituto universitario CEMIC. Buenos Aires. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 8 de febrero de 2024

Revisión: 15 de marzo de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

Palabras clave:

Prediabetes

Inhibidores SGLT2

Keywords:

Prediabetes

SGLT2 inhibitors

RESUMEN

Además de cambios intensivos del estilo de vida con descenso significativo de peso corporal y cirugía bariátrica, varios fármacos antihiper glucémicos y/o anti obesidad han confirmado la factibilidad de reducir la conversión de prediabetes a diabetes tipo 2. Estos agentes comprenden acarbose, tiazolidindionas (TZD), orlistat y el agonista del receptor de GLP1 liraglutide. No existe evidencia definitiva de alto nivel que muestre que esto puede también ser el caso de los inhibidores del SGLT2.

ABSTRACT

In addition to intensified life style changes with significant body weight loss and bariatric surgery, several antihyperglucemic and/or antiobesity drugs have demonstrated the feasibility of reducing the conversion of prediabetes to type 2 diabetes. The latter include acarbose, thiazolidinediones (TZD), orlistat and the GLP1 R agonist liraglutide. High quality evidence supporting SGLT2 inhibitors for this purpose is lacking.

INTRODUCTION

Prediabetes, defined by IFG, HbA1c cutoffs values of 5.8-6.4%, or IGT (an abnormal OGTT: a 2-hour post-75g glucose oral challenge value between 140 and 199 mg/dL), not only increases the risk of progressing to type 2 diabetes but cardiovascular and overall mortality as well⁽¹⁾. Prediabetes is an identifiable clinical entity, likely reflecting the very early stages of the disease, and it is treatable. A substantial body of evidence confirms that the progression to diabetes can be delayed or even prevented through various therapeutic approaches, including intensified lifestyle changes^(2,3), metabolic surges⁽⁴⁾ and drugs such as acarbose⁽⁵⁾, thiazolidinediones (TZD)^(6,7), orlistat⁽⁸⁾ and the GLP-1 receptor analog liraglutide⁽⁹⁾. Most subjects in the corresponding prospective controlled randomized clinical trial (RCT) were selected because of IGT.

CASE REPORT

A 64-year-old white patient with long-standing impaired fasting glucose (IFG) consulted seeking specialized advice. His plasma glucose values ranged from 98 to 115 mg/dL over the past eight years. Five years ago, during a consultation with his physician, he had borderline results on an oral glucose tolerance test (OGTT), with a reading of 133 mg/dL at 2 hours, and a fasting glucose (FG) level of 113 mg/dL. HbA1c measurements consistently remained below 5.7% during that period. He was physically active, had a normal weight, and was non-hypertensive, non-smoker, and otherwise healthy, except for gastro esophageal reflux disease and chronic benign prostatic hyperplasia.

Physical examination of the patient revealed normal findings, with a height of 1.79 meters, weight of 71 kg, and a BMI of 22.18 kg/m². His waist circumference was of 83 cm measured at the midpoint between the 12th rib and the iliac crest. His blood pressure was 125/75 mmHg. His diabetes risk, assessed using the FINDRISK scale (15 points), was high at 33%.

Family medical history revealed a 91-years-old father who was still alive, lucid, independent, and physically active, despite being diagnosed with type 2 diabetes in his seventies and afterward hypertension. His blood pressure was well-controlled with valsartan-amlodipine and his lipid profile was normal without medication. His diabetes had been well-controlled without micro or macrovascular complications; firstly, treated with sulfonylurea and metformin, then with vildagliptin/metformin with progressively lower doses of metformin, due to non albuminuric chronic kidney disease and finally with linagliptin alone. The A1c patient's values along the last two years were 6.2%, 6.3% and 6.2%

A new OGTT was conducted, the fasting plasma glucose (FPG) 99 mg/dL and the 2-hour post-load was 174 mg/dL, showing a change to impaired glucose tolerance (IGT Basal insulin value

was 2.2 mU/ml, C-peptide was of 1.12 ng/dl (normal range 1 to 4 ng/ml), and HOMA-B was significantly reduced to a value of 19.3 (normal value >70). The HOMA-R index was within the low-normal range at 0.5, and tests for anti-GAD 65 and anti-IA2 antibodies were negative. Serum creatinine was 1.18 mg/dL (eGFR 68 mL/1.73 m²), uric acid was 4.1 mg/dL, and ultrasensitive CRP was 0.6 mg/L.

Although acarbose is no longer available in Argentina, it was obtained as a generic form and administered at a low dose of 50 mg/day for 3 months only. This, combined with amateur competitive tennis, swimming, and daily gym workouts, appropriately managed the condition. Due to the absence of overweight or obesity and insulin resistance, an off-label prescription of dapagliflozin was initiated thereafter. The SGLT2 inhibitor was well-tolerated but led to an unwanted yet predictable weight loss of 2.5 kg, which was managed by increasing total daily calorie intake with additional protein and unsaturated fats, finally achieving a body weight of 70 kg.

A third OGTT was performed 1 year later under the new treatment, revealing a fasting glucose of 111 mg/dL and a 2-hour post-load glucose of 96 mg/dL, with an A1c level of 6.02%. Basal glucosuria was of 1297 mg/dL. Although the possibility of a carry-over effect from acarbose cannot be excluded, the pharmacodynamics of the SGLT2 inhibitor⁽¹⁰⁾ plausibly explain the return to normal glucose tolerance while remaining with IFG and A1c above normal values, yet consistent with prediabetes. The treatment will be followed by a daily dose of 5 mg of dapagliflozin or an equivalent 10 mg dose every other day for another year or more.

CONCLUSION

Apparently to date, no randomized controlled trial (RCT) has directly assessed the efficacy of SGLT2 inhibitors for the prevention of type 2 diabetes. Nonetheless, a recent meta-analysis⁽¹¹⁾ of trials of non diabetic subjects treated either for heart failure or chronic kidney disease has shown a reduction in new onset type 2 diabetes diagnosed by Hb A1c. This case report provides valuable insights into the potential use of SGLT2 inhibitors in prediabetic patients but should be considered alongside existing medical guidelines and ongoing research in the field. It also suggests that a potentially positive outcome may be achieved particularly in those with IGT.

BIBLIOGRAPHY

1. **Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM.** Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diab Med.* 2002; 19:708-23.
 2. **The Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393_403.
 3. **Lindstrom J, Louheranta A et al.** The Finnish Diabetes Prevention study(DPS): lifestyle intervention and 3 years results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; dec 26; (12):3230-36.
 4. **Sjostrom L, Lindroos A K et al.** Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
 5. **Chiasson JL.** Acarbose for the prevention of diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr. Practice* 2006; Suppl1:25-30.
 6. **De Fronzo RA, Tripathy D et al.** for the Act Now study. Prevention of Diabetes with Pioglitazone in ACT NOW. *Diabetes* 2013; 62:3920-6.
 7. **Scheen AJ.** DREAM study: prevention of type 2 diabetes with ramipril and/or rosiglitazone in persons with isglycaemia but not cardiovascular disease. *Rev Med Liege* 2006; 10:728-32.
 8. **Torgeson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L.** XENical in the prevention of diabetes in obese subject (XENDOS) study: a randomized trial of orlistat as adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004Jan;27(1):155-61
 9. **Le Roux C, Astrup A et al.** 3 years of liraglutide versus placebo for type2 diabetes reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized double-blind trial. *The Lancet* 2017; 10077:1399-1410.
 10. **Perreault L, Skyler JS, Rosenstock J.** Novel therapies with precision mechanisms for type2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17:364-77.
 11. **Yuichiro Mori, O. Henrik D. et al.** Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New Onset Type 2 Diabetes in Adults with Prediabetes. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108:221-31.
-

Monografía



Impacto de la dislipidemia en el embarazo

ACEVEDO MF*, SOUTELO MJ, LUTFI R

Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Carrera de Médicos Especialistas en Endocrinología – Universidad de Buenos Aires

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 27 de marzo de 2024

Revisión: 26 de abril de 2024

Aceptado: 7 de mayo de 2024

Palabras clave:

Embarazo

Metabolismo lipídico

Dislipidemia

Niveles de referencia

Complicaciones obstétricas

Complicaciones cardiometabólicas

Keywords:

Pregnancy

Lipid metabolism

Dyslipidemia

Reference Levels

Obstetric complications

Cardiometabolic complications

RESUMEN

En el embarazo se producen adaptaciones en el cuerpo de la mujer para facilitar el desarrollo fetal, incluyendo modificaciones hormonales que conducen a aumentos significativos en los niveles lipídicos. La dislipidemia durante el embarazo, considerada fisiológica durante muchos años, se vincula en la actualidad con implicancias durante la gestación y a largo plazo, ya que aumenta el riesgo de aterogénesis en la madre y en la descendencia. Aún no se han establecido claramente los niveles de referencia para cada trimestre, lo que dificulta comprender hasta qué punto es fisiológica. Se propone utilizar percentiles para evaluar la normalidad y distinguir entre alteraciones fisiológicas y elevaciones por encima de lo fisiológico, especialmente en el último trimestre. Comprender y monitorear el metabolismo lipídico durante el embarazo podría ser importante para prevenir complicaciones obstétricas y afecciones cardiometabólicas a largo plazo.

ABSTRACT

During pregnancy, adaptations occur in a woman's body to facilitate fetal development, including hormonal modifications that lead to significant increases in lipid levels. Dyslipidemia during pregnancy, once considered physiological for many years, is now linked to implications during gestation and in the long term, as it increases the risk of atherogenesis in both them other and the offspring. Reference levels for each trimester have not yet been clearly established, making it difficult to understand to what extent its physiological. It is proposed to use percentiles to assess normality and distinguish between physiological alterations and elevations above physiological levels, especially in the last trimester. Understanding and monitoring lipid metabolism during pregnancy could be important for preventing obstetric complications and long-term cardiometabolic conditions.

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación se producen adaptaciones en el cuerpo de la mujer para favorecer el desarrollo del feto. Las modificaciones hormonales afectan el metabolismo lipoproteico, aumentando los niveles de colesterol y triglicéridos, alcanzando su punto máximo en el tercer trimestre y vuelven a la normalidad después del parto^(1,2).

Aunque por años ha sido considerado este aumento lipídico como fisiológico y clínicamente insignificante, estudios recientes han demostrado su asociación con riesgos vasculares para la madre y el feto, contribuyendo a la disfunción cardiometabólica⁽³⁾.

Medir los lípidos durante el embarazo podría identificar riesgos y permitir un control más estricto, mejorando los resultados obstétricos y la salud futura de la madre y el hijo⁽²⁾.

Los objetivos de esta monografía son:

- Conocer el comportamiento de los lípidos en el embarazo normal.
- Mostrar los diferentes valores de referencia de las concentraciones de lípidos y analizar la población de riesgo, según estudios poblacionales realizados.
- Examinar los efectos de la dislipidemia en la salud madre e hijo y las implicancias a largo plazo.

DESARROLLO

Cambios en el metabolismo de los lípidos en el embarazo normal.

Durante el embarazo se producen cambios metabólicos en la madre para garantizar reservas energéticas suficientes para el desarrollo fetal. A lo largo de la gestación, se observa un metabolismo lipídico anabólico en los primeros dos trimestres, con aumento de depósitos grasos promovido por un estado de sensibilidad a la insulina, seguido por un metabolismo catabólico en el tercer trimestre, asociado a la resistencia a la insulina. Este proceso está mediado por el incremento de las hormonas contrarreguladoras (progesterona, prolactina, lactógeno placentario, cortisol) y el factor de necrosis tumoral alfa. Ello resulta en un aumento de la lipólisis y, como consecuencia, en el aumento de los triglicéridos séricos maternos, con menores aumentos de colesterol. De las hormonas contrarreguladoras mencionadas previamente, el lactógeno placentario es primordial dado que induce resistencia a la insulina materna para facilitar la movilización de nutrientes maternos para el crecimiento fetal^(2,4,5,6,7).

El incremento de estrógenos, contribuye a la hipertrigliceridemia materna al potenciar la lipogénesis hepática y al estimular la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos que son liberadas al torrente sanguíneo⁽⁶⁾.

A medida que aumentan los triglicéridos hacia el tercer trimestre del embarazo mediante la producción de VLDL, se reduce el tamaño de las lipoproteínas de baja densidad (LDL),

con una mayor proporción de partículas de LDL más pequeñas y densas, que son más aterogénicas. Este “perfil de lípidos aterogénico” es contrarrestado por el aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con un papel protector sobre el endotelio vascular materno y sobre la aterosclerosis a través del transporte inverso de colesterol⁽⁸⁾.

La lipoproteína a (Lp(a)) también aumenta con la edad gestacional y luego disminuye a los niveles previos al embarazo dentro de los seis meses posteriores al parto⁽⁸⁾.

La placenta juega además un papel crucial en la captación de lípidos para el desarrollo fetal al poseer receptores para las apolipoproteínas⁽⁶⁾.

Después del parto, las modificaciones lipídicas tienden a normalizarse, acelerándose con la lactancia materna⁽⁶⁾.

En la Tabla I se resume la compleja fisiología de los lípidos durante el embarazo.

Valores de referencia de los lípidos durante el embarazo – ¿Existen?

Si bien los incrementos notables en los niveles lipídicos hacia el tercer trimestre se ha considerado una dislipidemia fisiológica, aún no se han establecido con claridad los niveles de referencia para cada trimestre. Se observa un aumento del 25 al 50% en el colesterol total, triplicación de los triglicéridos, duplicación del LDL, un modesto aumento en el HDL y un incremento en el colesterol no HDL (debido a que las distintas lipoproteínas se cargan de triglicéridos)^(1,2,5).

Se propone utilizar percentiles para evaluar la normalidad y se plantea distinguir entre procesos fisiológicos y elevaciones supra fisiológicas, con límites basados en estudios observacionales. La influencia de factores étnicos y geográficos destaca la importancia de establecer curvas de referencia específicas⁽¹⁾.

En la Tabla II se muestran diferentes estudios realizados en países latinoamericanos, los cuales sugieren valores promedio para colesterol total y triglicéridos que tienden a ser similares.

Definiendo la población de riesgo

La presencia de determinadas condiciones médicas, el uso de ciertos fármacos y/o el consumo de tóxicos pueden provocar alteraciones en los lípidos y lipoproteínas durante el embarazo. En la Tabla III se muestran las condiciones mencionadas⁽³⁾.

La obesidad merece especial atención, ya que representa un riesgo significativo al asociarse con cambios metabólicos que incluyen: resistencia a la insulina, aumento del estrés oxidativo y elevación de lípidos⁽⁹⁾. La obesidad central, produce más proteína C reactiva (PCR) y citoquinas inflamatorias, menor adiponectina y resistencia a la leptina, promoviendo un estado de mayor resistencia a la insulina que contribuye a un incremento del estrés oxidativo. Además, la grasa visceral tiene efectos sobre la función y respuesta hepática, aumentando la producción de lípidos. Se asocia con elevación de las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos libres, junto con una disminución de las HDL. Las concentraciones de LDL

Tabla I. Resumen del metabolismo lipídico en cada trimestre.

PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
Fase anabólica	Fase anabólica	Fase catabólica
Lipogénesis	Aumentan las demandas fetales	Lipólisis
<ul style="list-style-type: none"> • Aporte exógeno de lípidos • Aumento en la absorción intestinal de lípidos • Producción hepática de TG • Acumulación de TG en tejido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> • Organogénesis • Aumento progresivo de las lipoproteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la insulina • Aumento de todas las fracciones lipídicas • Hiperlipidemia fisiológica del tercer trimestre

TG: triglicéridos. Modificado de Cuartas S, Pilutik T. Rev. Arg. de Lípidos. 2020; 4:10-17.

Tabla II. Valores de colesterol y triglicéridos referidos por distintos autores, como elevaciones máximas esperables en el tercer trimestre de embarazo, p95 o ambos

Autores	Valores promedios de colesterol no debieran exceder de:	Valores promedios de triglicéridos no debieran exceder de:	Observaciones
Landázuri y col (2006)	377 mg/dl	463 mg/dl	
Wiznitzer y col (2009)	238 mg/dl	238 mg/dl	
Basaran y col (2009)	337 mg/dl (p95)	332 mg/dl (p95)	
Ywaskewycz Benítez y col (2010)	371 mg/dl (p95)	321 mg/dl (p95)	
Wild y col (2016)	250 mg/dl	250 mg/dl	Con factores de riesgo: • Colesterol total hasta 300 mg/dl • Triglicéridos hasta 300 mg/dl
Casart Quintero y col (2016)	258 mg/dl	344 mg/dl	Si mayor consumo de grasas: • Colesterol total hasta 397 mg/dl • Triglicéridos hasta 445 mg/dl
Soutelo y col (2018)	352 mg/dl	304 mg/dl	

Tabla III. Condiciones médicas, fármacos y tóxicos que deben ser investigados

Condiciones médicas	Fármacos y tóxicos
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Dislipidemia familiar • Hipotiroidismo • Diabetes mellitus • Síndrome de ovario poliquístico • Síndrome de Cushing • Enfermedad renal crónica • Síndrome nefrótico • Lipodistrofias • Enfermedades inflamatorias (Lupus / Psoriasis / Artritis Reumatoidea) • HIV • Gammapatía monoclonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides • Anticonceptivos orales con estrógenos • Tamoxifeno / Raloxifeno • Beta bloqueantes • Diuréticos (de asa / tiazídicos) • Psicotrópicos • Anticonvulsivantes (ácido valproico) • Inmunosupresores (ciclosporina / tacrolimus) • Heparina de bajo peso molecular • Inhibidores de proteasa • Retinoides • Consumo de alcohol / cocaína

Modificado de Wild R et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45(1):55-63 y Wild R, Feingold KR. Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. Endotext. Updated: March 3, 2023

si bien se elevan ligeramente, los niveles elevados de triglicéridos plasmáticos conducen a un enriquecimiento de triglicéridos en las VLDL, lo cual conlleva a la formación de LDL pequeñas y densas a través de la lipoproteína lipasa⁽¹⁰⁾. Estos cambios generan que las mujeres con sobrepeso u obesidad al inicio del embarazo tiendan a mostrar perfiles lipídicos más aterogénicos, con niveles más elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos, niveles más bajos de HDL, y una mayor prevalencia de partículas LDL pequeñas y densas. En conjunto, dichos factores subrayan la importancia de identificar y tratar las condiciones de riesgo antes de la concepción para prevenir complicaciones durante el embarazo⁽⁹⁾.

Asociación de la dislipidemia materna con resultados adversos del embarazo

La adaptación materna durante el embarazo al aumento de la demanda fisiológica puede llevar a desequilibrios en el metabolismo lipídico. Mujeres con niveles lipídicos superiores al rango normal pueden experimentar una "hiperlipidemia materna supra fisiológica", asociada a resultados obstétricos adversos⁽¹¹⁾. Este desequilibrio induce estrés oxidativo y peroxidación lipídica, contribuyendo a la disfunción endotelial y programación epigenética fetal, aumentando el riesgo de aterogénesis en la madre y en la descendencia^(1,4,5).

La relación entre el metabolismo lipídico alterado y el riesgo cardiovascular se manifiesta en complicaciones como preeclampsia, diabetes gestacional y parto pretérmino, agravadas por la resistencia a la insulina hacia el final del embarazo⁽²⁾.

Se ha observado un vínculo entre niveles elevados de triglicéridos y la preeclampsia, donde un aumento excesivo podría inducir estrés oxidativo y lesión endotelial⁽²⁾. Se ha postulado que el estrés oxidativo, generado por un incremento de sustrato oxidante (lípidos circulantes) que logre superar la capacidad amortiguadora antioxidante propia del embarazo, desencadena eventos como disfunción endotelial, agregación plaquetaria, migración de monocitos al interior de la pared vascular, disminución en la disponibilidad de óxido nítrico, factores protrombóticos y otros factores asociados con la preeclampsia⁽¹²⁾. Además, el perfil lipídico aterogénico, caracterizado por partículas pequeñas y densas de LDL, está exacerbado en la preeclampsia⁽⁸⁾. El HDL, aunque biológicamente plausible como protector, tiende a tener niveles bajos en la preeclampsia. La Lp(a) también se asocia con disfunción endotelial y preeclampsia, perpetuando la aterosclerosis y trombosis⁽¹³⁾.

Por otra parte, se ha hallado asociación entre hipertrigliceridemia en etapas tempranas de la gestación y diabetes gestacional⁽¹⁴⁾. Factores como el hiperestrogenismo, la resistencia a la insulina y los estilos de vida pregestacionales contribuyen a la hipertrigliceridemia⁽¹⁵⁾. La disminución del HDL también se asocia con un mayor riesgo de diabetes gestacional.⁽¹⁶⁾ Se han propuesto predictores como el cociente

TG/HDL y el índice de acumulación central de lípidos para identificar a mujeres con riesgo de desarrollar diabetes gestacional en etapas tempranas^(17,18).

Asimismo, diferentes estudios sugieren un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino espontáneo en mujeres con niveles elevados de ácidos grasos libres en el tercer trimestre, así como en aquellas con dislipidemia mixta desde el primer trimestre^(19,20). La hipertrigliceridemia preconcepcional y en los primeros trimestres, aumenta el riesgo de parto pretérmino hasta un 60%^(21,22). Se observa también una asociación entre hipertrigliceridemia posgestación y antecedentes de parto pretérmino, vinculándose con un mayor riesgo cardiovascular a largo plazo⁽²³⁾. Otros estudios apoyan la teoría de que niveles tanto elevados como bajos de colesterol son indicadores de riesgo para parto pretérmino⁽²¹⁾. La relación entre las concentraciones de colesterol antes del embarazo y el riesgo de parto prematuro sigue un patrón en forma de "U"⁽²⁴⁾. Por otro lado, se describe que la combinación de índice de masa corporal (IMC) bajo, concentraciones bajas de colesterol y un cociente colesterol total/HDL elevado se asocia con parto pretérmino y está relacionada con la inflamación⁽²⁵⁾. La Lp(a) y su estado protrombótico, también se postulan como posibles mecanismos patológicos del trabajo de parto prematuro⁽¹³⁾.

Implicancias a largo plazo de la dislipidemia durante el embarazo

a. Implicancias en la descendencia

Algunas investigaciones informaron que la elevación del colesterol materno puede modificar genes que regulan el metabolismo de los ácidos grasos y aumentar la susceptibilidad aterosclerótica en la infancia y la edad adulta⁽¹⁾. La transferencia excesiva de ácidos grasos de la madre al feto puede inducir sobrecrecimiento y acumulación de lípidos en diferentes órganos, llevando como resultado a la programación intrauterina de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la descendencia. Aunque se ha encontrado evidencia significativa, se necesitan más estudios para confirmar esta asociación⁽⁵⁾.

b. Implicancias en la mujer

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de mortalidad en las mujeres, por lo que se reconoce cada vez más la importancia de los marcadores de riesgo específicos o predominantes del sexo.

La dislipidemia durante el embarazo y las complicaciones asociadas, aumentan el riesgo de enfermedades cardiometabólicas en el posparto temprano y a lo largo de la vida^(26,27). Así pues, la preeclampsia se asocia con un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular en la posteridad. La diabetes gestacional también aumenta el riesgo futuro de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El parto prematuro se relaciona con un mayor riesgo de factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares en los primeros 10 años después del embarazo y aún décadas

después⁽²⁸⁾.

La asociación entre los resultados adversos del embarazo y eventos de enfermedad cardiovascular se atribuye a factores de riesgo previos al embarazo y a trastornos inflamatorios, endoteliales y metabólicos (donde podría incluirse la dislipidemia gestacional) persistentes⁽²⁸⁾.

Estudios indican que los niveles de lípidos gestacionales se asocian positivamente con los niveles de lípidos después del embarazo y la prevalencia del síndrome cardiometabólico años más tarde, destacando la importancia de abordar la dislipidemia durante el embarazo para prevenir complicaciones cardiovasculares en la mujer a largo plazo⁽²⁹⁾.

CONCLUSIONES

La dislipidemia, una causa conocida de aterosclerosis, contribuye a las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Durante el embarazo, el aumento fisiológico de lípidos es esencial, pero niveles más allá de lo esperado se asocian con preeclampsia, diabetes gestacional y parto prematuro, afectando a la madre y a la descendencia con mayor riesgo de aterosclerosis.

Si bien las directrices actuales no recomiendan medir los lípidos gestacionales, se destaca la importancia de aprovechar este período, ya que es un momento clave donde la mujer visita al equipo médico con mayor regularidad, permitiendo identificar de forma temprana la existencia de un perfil de mayor riesgo cardiovascular y así implementar intervenciones preventivas. Diferentes autores proponen medir no solo los lípidos en la primera visita (y si son normales, al comienzo del tercer trimestre), sino también el índice TG/HDL y el colesterol no asociado a HDL (no-HDL) para evaluar la aterogenicidad de las lipoproteínas^(1,30).

Se enfatiza la necesidad de más estudios y registros prospectivos clínicos para establecer valores lipídicos normales durante el embarazo.

Finalmente, actuar preventivamente desde el período preconcepcional es crucial para reducir riesgos y mejorar el control prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cuartas S, Pilutik T.** Dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo. *Rev. Arg. de Lípidos.* 2020;4:10-7.
2. **Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al.** Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clin Investig Arterioscler.* 2016; 28:232-44.
3. **Wild R, Weedin EA, Wilson D.** Dyslipidemia in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45:55-63.
4. **Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D.** Dyslipemias and pregnancy, an update. *Clin Investig Arterioscler.* 2021; 33:41-52.
5. **Wild R, Feingold KR.** Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. *Endotext.* Updated: March 3, 2023.
6. **Hadden DR, McLaughlin C.** Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14:66-71.
7. **Newbern D, Freemark M.** Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18:409-16.
8. **Kaur G, Gulati M.** Considerations for treatment of lipid disorders during pregnancy and breastfeeding. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022; 75:33-9.
9. **Fritz MC, González S, Schilliro L, Moldes S, Lutfi R, Soutelo J, et al.** Límites de referencia de las concentraciones de lípidos en embarazos no complicados. *Ginecol Obstet Mex.* 2018; 86:1-12.
10. **Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil E.** Obesidad, insulinoresistencia e hipertensión durante el embarazo. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2017;15.
11. **Basaran A.** Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literatura. *Reprod Sci.* 2009; 16:431-7.
12. **Bañuelos Martínez EI, Hernández de la Garza MA, Treviño Baez JD, Briones Lara E.** Dislipidemia y embarazo: prevalencia y evidencia actual. *Clín Inv Gin Obst.* 2018; 45:109-3.
13. **Lewek J, Banach M.** Dyslipidemia Management in Pregnancy: Why Is It not Covered in the Guidelines? *Curr Atheroscler Rep.* 2022; 24:547-56.
14. **Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA.** Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004; 17:574-81.
15. **Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C.** A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95:446-53.
16. **Habibi N, Mousa A, Tay CT, Khomami MB, Patten RK, Andraweera PH, et al.** Maternal metabolic factors and the association with gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022; 38:e3532.
17. **Herrera E, Ortega-Senovilla H.** Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy — Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:515-25.
18. **Ywaskewycz Benítez L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W.** Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75: 227-33.
19. **Chen X, Scholl TO.** Association of elevated free fatty acids during late pregnancy with preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 Pt 1:297-303.
20. **Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al.** Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous

- preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:610e1-7.
21. **Magnussen EB, Vatten LJ, Mykkestad K, Salvesen KÅ, Romundstad PR.** Cardiovascular risk factors prior to conception and the length of pregnancy: Population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 526:1-8.
 22. **Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, Van Eijdsden M, Twickler MB.** Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: The ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:3917-25.
 23. **Catov JM, Dodge R, Yamal JM, Roberts JM, Piller LB, Ness RB.** Prior preterm or small-for-gestational-age birth related to maternal metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:225-32.
 24. **Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP.** Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3711-18.
 25. **Bartha JL, Fernández-Deudero A, Bugatto F, Fajardo-Exposito MA, González-González N, Hervías-Vivancos B.** Inflammation and cardiovascular risk in women with preterm labor. *J Womens Health (Larchmt).* 2012; 21:643-8.
 26. **Quesada O, Scantlebury DC, Briller JE, Michos ED, Aggarwal NR.** Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy. *Curr Cardiol Rep.* 2023; 25:77-87.
 27. **Jowell AR, Sarma A, Gulati M, Michos ED, Vaught AJ, Natarajan P, et al.** Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022; 7:346-55.
 28. **Crump C, Sundquist J, Sundquist K.** Preterm Delivery and Long-Term Risk of Stroke in Women: A National Cohort and Cosibling Study. *Circulation.* 2021; 143:2032-44.
 29. **Adank MC, Benschop L, Van Streun SP, SmakGregoor AM, Mulder MT, Steegers EAP, et al.** Gestational lipid profile as an early marker of metabolic syndrome in later life: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine* 2020; 18:394.
 30. **Gupta M, Liti B, Barrett C, Thompson PD, Fernandez AB.** Prevention and Management of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *Am J Med.* 2022; 135:709-14.
-

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar