

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 11 número 2: Junio 2013 ISSN:1690-3110



S. V. E. M.

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



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORA DE PRODUCCIÓN

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

Dra. Sonia Edelmira Araujo. *Instituto de Previsión y Asistencia Social Estatal (IPAS), Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Elsy Velázquez. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

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

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

Dra. Gisela Merino. *Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas-Venezuela.*

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Centro Médico La Mara, Mérida-Venezuela .*

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

EDITOR EMÉRITO

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

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

COMITÉ DE APOYO

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

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

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

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.

Dr. Roberto Lanes

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Diego Dávila

Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.

Dr. Francisco Alvarez Nava

Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.

Dra. Ingrid Libman

Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Dr. Peter Gunczler

Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.

Dr. Miguel Contreras

Centro Médico "El Valle", Nueva Esparta-Venezuela.

Dr. Gregorio Riera

Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

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

SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez

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

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

DIRECCIÓN de la SVEM: Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes. Caracas- Venezuela.

Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94. svem1957@gmail.com.



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROPÓSITO

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

INDIZACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

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

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

SUSCRIPCIÓN

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

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

EDICIÓN

Arte digital: Claudia S. Dubuc, claudiadubuc11@gmail.com

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM.

Contenido

Editorial

- CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA EN DIABETES TIPO 2: UNA LEYENDA URBANA.** 56
Roald Gómez-Pérez

Revisión

- DISLIPIDEMIAS: CONTROVERSIAS DEL RIESGO RESIDUAL.** 59
Juan Pablo González Rivas, Raúl José García Santiago

Trabajos Originales

- ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS “OMAR TORRIJOS”, PANAMÁ.** 67

Yahel Alvarado, José Grimaldo, Héctor Moreno, Israel Ríos-Castillo

- ADIPONECTINA Y SU RELACIÓN CON OBESIDAD, INSULINORRESISTENCIA Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADULTOS DE LA COHORTE CDC DE CANARIAS EN VENEZUELA.** 76

Miguel Viso, Bárbara Porrello, Daniela Rauseo, Dariely Reverón, Bervely Rivas, Elissa Galdona, Lesbia Meertens de Rodríguez, Zulma Rodríguez, Yolima Fernández, Antonio Cabrera de León, Aldo Reigosa, Carlos Callegari

Trabajos Especiales

- MANEJO DE LA PUBERTAD PRECOZ.** 87
Guías Clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Jueida Azkoul, Yanire Mejía, Marisol Meza, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

- GUÍA PRÁCTICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO.** 95
Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Yajaira Zerpa, Maria A. Vergel, Jueida Azkoul, Victor Gil, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Caso Clínico

- TUMOR NEUROENDOCRINO GÁSTRICO CON METÁSTASIS PULMONAR.** 102
Carmen Fuenmayor, Maryori García, Melisse Milano, Mario Pérez, Yant Contreras, Mariana Umbría, Anna García, Antonio Faieta

- Instrucciones a los autores** 108

Invitación XIV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dr. Manuel Camejo”

Contents

Editorial

- LIFESTYLE CHANGES IN TYPE 2 DIABETES: AN URBAN LEGEND.** 56
Roald Gómez-Pérez

Review

- DYSLIPIDEMIA: RESIDUAL RISK CONTROVERSIES.** 59
Juan Pablo González Rivas, Raúl José García Santiago

Original Papers

- NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS TREATED IN THE HOSPITAL OF PEDIATRIC SPECIALTIES “OMAR TORRIJOS”, PANAMÁ.** 67

Yahel Alvarado, José Grimaldo, Héctor Moreno, Israel Ríos-Castillo

- ADIPONECTIN AND ITS RELATIONSHIP WITH OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME IN ADULTS FROM THE COHORT OF THE CDC CANARIES IN VENEZUELA .** 76

Miguel Viso, Bárbara Porrello, Daniela Rauseo, Darierly Reverón, Bervely Rivas, Elissa Galdona, Lesbia Meertens de Rodríguez, Zulma Rodríguez, Yolima Fernández, Antonio Cabrera de León, Aldo Reigosa, Carlos Callegari

Special Papers

- MANAGEMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY.** 87
Clinical Guidelines of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

Jueida Azkoul, Yanire Mejía, Marisol Meza, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

- PRACTICAL GUIDE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THYROID NODULE.** 95
Protocol of the Endocrinology Service, Autonomous Institute University Hospital of The Andes, Mérida, Venezuela.

Yajaira Zerpa, Maria A. Vergel, Jueida Azkoul, Victor Gil, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Clinical Cases

- GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR WITH LUNG METASTASES.** 102
Carmen Fuenmayor, Maryori García, Melisse Milano, Mario Pérez, Yant Contreras, Mariana Umbría, Anna García, Antonio Faieta

- Information for Authors** 108

Invitation XIV Venezuelan Congress of Endocrinology and Metabolism “Dr. Manuel Camejo”

Cambio en el estilo de vida en Diabetes tipo 2: una leyenda urbana

Roald Gómez-Pérez

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(2): 56-58

El cambio en el estilo de vida es la piedra fundamental del tratamiento de las enfermedades crónicas. Los cambios en la dieta, la actividad física y los hábitos sociales condicionan bienestar y mejoran la calidad de vida y la sobrevida del paciente.

En las enfermedades metabólicas como la diabetes y el síndrome metabólico, la intervención conductual para mejorar los hábitos de vida forma parte esencial de la terapéutica. El Programa de Prevención de la Diabetes (DPP, por sus siglas en inglés)¹, fue un estudio clínico multicéntrico cuyo objetivo principal fue demostrar que la pérdida de peso a través de cambios en la dieta e incremento de la actividad física, en comparación con tratamiento oral y placebo, podría prevenir o retardar el inicio de la diabetes. Los resultados de este estudio fueron alentadores, 71% de reducción de riesgo de desarrollar diabetes en el grupo de cambios del estilo de vida frente a 31% en el grupo que recibió metformina y 11 % en el grupo sin intervención. De manera similar, un gran número de estudios en diferentes países han mostrado fuerte evidencia de que programas de cambios en el estilo de vida, disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes quienes presentan un estado de prediabetes, sea glucemia en ayunas alterada o intolerancia a los carbohidratos. En estos sujetos se pudo observar una reducción de riesgo desde 42 hasta 58% de desarrollar diabetes, la cual se mantiene en los siguientes 20 años de vida^{1,5}.

El estudio Evaluación de la Intervención en el Estilo de Vida (E-LITE, por sus siglas en inglés)⁶, para medir el riesgo cardiometabólico en cuidado de atención primaria, se llevó a cabo en 241 pacientes con prediabetes y/o síndrome metabólico; la intervención principal se centró en la reducción de peso y su efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular como los lípidos, la circunferencia abdominal y la glucemia en ayuna.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de manera aleatoria, un grupo con intervención programada por DVD (autocontrol), un grupo con entrenamiento personalizado y un grupo control. Posterior a 2 años de seguimiento se observó una reducción de peso estadísticamente significativa del grupo con entrenamiento personalizado y el grupo autocontrol comparado con el grupo control, además hubo cambios significativos en los valores de glucemia en ayunas y en los lípidos entre los grupos.

La pérdida de peso es recomendada para los pacientes diabéticos con sobrepeso y obesidad. Esta recomendación se basa en estudios a corto plazo que muestran numerosos beneficios de la misma sobre el control de la glucemia, la calidad de vida y la mejoría en las comorbilidades observadas en la obesidad. El estudio de Sujetos Obesos Suizos (SOS, por sus siglas en inglés)⁷, mostró tasas de reducción de eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 13,3 años en pacientes diabéticos tipo 2 a quienes se les realizó cirugía bariátrica. Sin embargo, el estudio no fue aleatorizado, y los resultados logrados por la cirugía no se han podido lograr en otras formas de pérdida de peso.

El ejercicio beneficia una variedad de órganos y sistemas en los mamíferos, y algunos de los mejores efectos conocidos en el músculo son mediados por un aumento en el consumo y utilización de carbohidratos y triglicéridos, evitando así la gluco toxicidad y la lipotoxicidad, además de la apoptosis celular. Se cree que uno de los mecanismos está dado por el cambio de la fibra muscular sedentaria a una fibra activa, con una gran batería de organelas que favorecen el metabolismo. Los mecanismos moleculares por los cuales el músculo mejora el estado metabólico no están muy claros hasta ahora. Uno de los mecanismos establecidos es a través del coactivador -1 α de transcripción de PPAR γ

(PGC1 α), el cual estimula la expresión del gen de la Irisina (Fndc5), una proteína de membrana que es clivada y secretada como una nueva hormona⁸. En enero 2012, Boström y col⁹ descubrieron este péptido secretado por el músculo y lo denominaron Irisina; esta miosina, parece ser capaz de inducir cambio del tejido adiposo blanco a pardo, el cual es metabólicamente más activo y capaz de regular la homeostasis de las grasas y los carbohidratos. La Irisina estimula la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1) e incrementa el consumo de energía. Esta hormona proveniente del músculo se relaciona con la homeostasis de la glucosa y contribuye con la disminución del tejido adiposo. Pareciera que a través de estos mecanismos se puede deslumbrar el efecto del ejercicio sobre el control metabólico y la adiposidad. Sin embargo, si bien está claro el efecto de los cambios del estilo de vida sobre el estado metabólico, queda una gran interrogante que no se ha respondido hasta ahora, ¿pudiera el ejercicio y la pérdida de peso reducir los eventos cardiovasculares a largo plazo en pacientes diabéticos tipo 2?

El estudio Acción para la Salud en Diabetes (LOOK AHEAD, por sus siglas en inglés)¹⁰ buscó la respuesta a esta gran pregunta. En este estudio se compararon los efectos del cambio de estilo de vida en 5145 pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso y obesidad; en un seguimiento de 9,6 años, los investigadores no observaron diferencias significativas en la morbi-mortalidad cardiovascular al compararlo con un grupo control. Los hallazgos mostraron que los pacientes con obesidad y sobrepeso perdieron peso y mantuvieron una modesta pérdida de peso durante un período de 10 años. La intervención del estilo de vida logró 7-10% de pérdida de peso en el primer año, con posterior reganancia de peso en los años siguientes. Pocos estudios han logrado un seguimiento tan largo; al final de estudio, la pérdida de peso fue del 6%. Sin embargo, los resultados no fueron alentadores, no hubo diferencias estadísticas significativas en relación a eventos cardiovasculares; en el grupo de intervención se observaron 403 pacientes con eventos cardiovasculares y en el grupo control 418. Se discute si es necesaria una pérdida de peso

mayor en el grupo de intervención para lograr una reducción de riesgo cardiovascular. De igual manera, se especula sobre la posibilidad de que el uso incrementado de estatinas en el grupo control haya influido en el resultado obtenido.

Una estacada para todos aquellos que creemos ciegamente en que cambios en el estilo de vida pudieran tener un alto beneficio y disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Hasta ahora se sigue en la búsqueda del tratamiento ideal que controle la diabetes y disminuya la mortalidad en este grupo de pacientes. El buen control metabólico mejora la enfermedad microvascular pero sigue el eslabón perdido para disminuir la enfermedad macrovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whittemore R, Melkus G, Wagner J, Dziura J, Northrup V, Grey M. Translating the diabetes prevention program to primary care: a pilot study. *Nurs Res.* 2009;58:2-12.
2. Penn L, Dombrowski S, Sniehotta F, White M. Participants' perspectives on making and maintaining behavioural changes in a lifestyle intervention for type 2 diabetes prevention: a qualitative study using the theory domain framework. *BMJopen* 2013 Jul; 1-10
3. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
4. Daivadanam M, Absetz P, Sathish T, Thankappan K, Fisher E, Philip N, Mathews E, Oldenburg B. Lifestyle change in Kerala, India: needs assessment and planning for a community-based diabetes prevention trial. *BMC Public Health* 2013, 13: 1-16
5. Ma J, Yank V, Xiao L, Lavori PW, Wilson SR, Rosas LG. Translating the Diabetes Prevention Program Lifestyle Intervention for weight loss into primary care: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 113-121.
6. Xiao L, Yank V, Wilson SR, Lavori PW, Ma J. Two-year weight-loss maintenance in primary care-based Diabetes Prevention Program lifestyle interventions. *Nutr Diabetes* 2013, 3, e76; doi:10.1038/nutd.2013.17
7. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, Svensson P, Sjöström L, Carlsson L. Evaluation of Current Eligibility Criteria for Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2013, 36:1335-1340.

8. Roca-Rivada A, Castela C, Senin L, Landrove M, Baltar J, Crujeiras A, Seoane L, Casanueva F, Pardo M. Fndc5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. PLoS ONE 8: e60563. doi:10.1371/journal.pone.0060563
9. Boström P, Wu J, Jedrychowski M, Korde A, Ye L, Lo J, Rasbach K, Boström E, Choi J, Long Z, Kajimura S, Zingaretti M, Vind B, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi S, Spiegelman B. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. Nature. 2012; 481: 463–468.
10. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 11;369:145-154

REVISIÓN

DISLIPIDEMIAS: CONTROVERSIAS DEL RIESGO RESIDUAL

Juan Pablo González Rivas¹, Raúl José García Santiago².

¹Clínica de Estudios Cardiometaabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Centro Diagnóstico Los Andes, Táchira, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(2): 59-66

RESUMEN

Las estatinas son el principal tratamiento para la reducción del colesterol LDL habiendo demostrado un claro beneficio en la reducción de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, a pesar de los pacientes alcanzar la meta de colesterol LDL, queda un remanente de riesgo relativo de ECV entre un 60% a 70%, el cual ha sido denominado Riesgo Residual. Por ello, el enfoque actual se inclina sobre objetivos adicionales al colesterol LDL, siendo el colesterol HDL bajo y/o triglicéridos elevados los objetivos terapéuticos para reducir el riesgo residual. Se han empleado diversas combinaciones de hipolipemiantes asociados a las estatinas para optimizar el perfil lipídico. La mayoría de estas drogas clásicas (fibratos, niacina y ácidos grasos omega-3), así como un nuevo grupo de moléculas inhibidoras de la Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol, son capaces de mejorar las concentraciones de colesterol HDL y triglicéridos en asociación con estatinas, sin embargo, dichas combinaciones en la mayoría de los casos, no han demostrado beneficios en reducir la presencia de ECV, incluso, en el caso de la niacina, se observan efectos deletéreos en las combinaciones a pesar de la optimización del perfil lipídico. Estos hechos nos hacen replantear el conocimiento que tenemos sobre la dislipidemia y su tratamiento, por lo que se presenta la siguiente revisión.

Palabras clave: Riesgo residual, controversias, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia.

ABSTRACT:

Statins are the principal treatment for highest levels of LDL cholesterol, with clear benefits in reduction of cardiovascular disease (CVD). However, although patients reach LDL cholesterol goal, 60% to 70% have a relative risk remnant of CVD, named Residual Risk. By this, the discussion is focused in other objectives beside LDL cholesterol, being the low HDL cholesterol and/or elevated triglycerides a relevant therapeutic target to reduce the residual risk. Many combinations of drugs have been associated to statins to optimize lipid profile. Most of these classic drugs (fibrates, niacin, and fatty acids omega-3) and the new drugs of Cholesteryl Ester Transfer Proteins inhibitors, increase HDL cholesterol and reduce triglycerides combined with statins, however, in mostly of cases these combinations have not reduced CVD; in studies with niacin, the combination increase deleterious effects despite the optimization of lipid profile. These facts make us reconsider the knowledge we have on dyslipidemia and its treatment, so we present the following review.

Key words: Residual Risk, controversies, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), sin embargo, a pesar de alcanzarse las metas de colesterol LDL (Lipoproteínas de baja densidad), persiste un gran remanente de riesgo para ECV (60% - 70% de riesgo relativo), el cual ha sido denominado riesgo residual¹. El riesgo residual en el tratamiento con estatinas es un elemento multifactorial, en donde, la baja concentración de colesterol HDL (Lipoproteínas de alta densidad) y/o la elevación de triglicéridos

contribuyen a su aparición y se establecen como importantes dianas terapéuticas.

La concentración de colesterol HDL se relaciona de forma inversa con el desarrollo de enfermedad coronaria, un análisis de cuatro grandes estudios permitió conocer que por cada aumento de 1 mg/dL de colesterol HDL, se disminuye aproximadamente 2% en hombres y 3% en mujeres el riesgo de enfermedad coronaria, independiente de la concentración del colesterol LDL². De igual forma, un análisis post hoc del estudio TNT (Treating to New Targets) mostró que en pacientes de

Artículo recibido en: Mayo 2013 . Aceptado para publicación en: Junio 2013

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

alto riesgo cardiovascular (con concentraciones de colesterol LDL en meta) niveles bajos de colesterol HDL fueron predictores de eventos cardiovasculares; esta relación se mantuvo incluso en concentraciones de colesterol LDL menores a 70 mg/dL³.

Un metanálisis que incluyó 29 estudios prospectivos Occidentales (262.525 participantes) investigó la asociación entre la concentración de triglicéridos y el riesgo de enfermedad coronaria; se pudo observar que la elevación en la concentración de triglicéridos aumentó en 72% la aparición de enfermedad coronaria (Odds ratio [OR] 1,72; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,56 – 1,90)⁴.

La adición de medicamentos a las estatinas, que mejoren la dislipidemia aterogénica (colesterol HDL bajo más hipertrigliceridemia) son una herramienta fundamental para optimizar el perfil lipídico y reducir el riesgo residual de las estatinas, sin embargo, estas combinaciones no han rendido frutos claros, generando gran controversia en la concepción actual del riesgo residual de las estatinas y las dislipidemias, por lo que se realiza la presente revisión.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISLIPIDEMIA ATEROGENICA EN VENEZUELA

La dislipidemia aterogénica (bajo colesterol HDL más hipertrigliceridemia) es muy frecuente en nuestra población. En Latinoamérica, el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America)⁵ demostró que el colesterol HDL bajo seguido por la hipertrigliceridemia son las alteraciones lipídicas más frecuentes. En el Estado Zulia, Venezuela, con una muestra de 3018 sujetos, la prevalencia de dislipidemia aterogénica fue de 24,1%, mayor en el género masculino (hombres: 30,7% vs mujeres: 21,4%) y en pacientes con mayor grasa corporal (normopesos: 14,9%; sobrepesos: 27,9%; obesos: 40,4%; $p < 0,001$)⁶. El colesterol HDL bajo en esta población fue la alteración lipídica más frecuente, (65,7% en hombres y 59,9% en mujeres), más que la observada en Canadá (8%)⁷, México (36%)⁸ y Turquía (50%)⁹.

En un estudio que publicamos previamente, con una muestra de 138 sujetos, la prevalencia de dislipidemia aterogénica en la zona del Páramo de Venezuela fue de 16,8%¹⁰, más baja a la reportada en el Estado Zulia. De igual forma, en una muestra al azar de 45 indios del Delta Amacuro, a pesar de ser una población en normopeso, con alto nivel de actividad física y una dieta rica en pescado, se observó un promedio bajo de colesterol HDL ($36,63 \pm 8,07$ mg/dL en mujeres - $32,82 \pm 4,61$ mg/dL en hombres)¹¹. No se conocen las causas asociadas a esta elevada prevalencia de dislipidemia aterogénica en nuestra población.

EFEECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN EL PERFIL LIPÍDICO

En la actualización del año 2004 del NCEP/ATPIII (The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program) se hace énfasis en la adición de niacina o fibratos a la terapia con estatinas en pacientes con alto riesgo que presenten hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL bajo¹².

El estudio SEACOAST I¹³ evaluó la efectividad de la combinación de niacina de liberación extendida (ER) y simvastatina versus simvastatina sola. La asociación produjo una significativa mejoría en el colesterol HDL (incremento del 24,9%) y triglicéridos (reducción del 38%) comparado con la monoterapia, la concentración de colesterol LDL se mantuvo similar en ambos grupos. De igual forma, los fibratos se han estudiado asociados a la terapia con estatinas para la dislipidemia mixta. La rosuvastatina fue combinada con fenofibrato, en un estudio aleatorizado de 12 semanas, controlado con placebo activo, en donde se comparó su efectividad rosuvastatina/fenofibrato versus rosuvastatina. La combinación resultó significativamente más efectiva en mejorar colesterol HDL (20,3% versus 8,5%) y triglicéridos (-47.1% versus -24.4%) comparado con rosuvastatina sola¹⁴. Así mismo, en un estudio multicéntrico, aleatorio, controlado, que incluyó 254 pacientes, seguidos durante 8 semanas, la combinación de 4 g de omega 3 con simvastatina versus simvastatina sola, redujo significativamente los triglicéridos (29,5% vs 6,3%) y aumentó el colesterol HDL

(3,2% vs -1,2%)¹⁵.

Estos estudios demuestran que la adición de fenofibrato, niacina ER y omega-3, mejoran el perfil lipídico cuando se asocian a estatinas.

TRATAMIENTO COMBINADO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los estudios realizados hasta el momento no evaluaban mortalidad ni eventos cardiovasculares a largo plazo, la elaboración de los mismos comenzó a mostrar resultados contradictorios en la terapia combinada a las estatinas. Seguidamente evaluaremos lo ocurrido con la adición de diversas moléculas a las estatinas.

Adición de Fenofibrato:

En el brazo de tratamiento de lípidos del estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁶ se incluyeron 5.518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para recibir de forma aleatoria simvastatina/fenofibrato versus simvastatina/placebo; al inicio del estudio la media de colesterol HDL fue de 38,1 mg/dL y para triglicéridos de 162 mg/dL; luego de casi 5 años de seguimiento, los lípidos respondieron de forma esperada, más, no se observaron beneficios en los puntos primarios: ocurrencia de infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o muerte de causas cardiovasculares. Únicamente se observó un beneficio no significativo ($p=0,057$) cuando los pacientes tenían niveles de triglicéridos ≥ 204 mg/dL y colesterol HDL ≤ 34 mg/dL.

La teoría de que los beneficios se evidencian en pacientes con mayor grado de alteración se pudo observar en el estudio FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)¹⁷; en éste, se aleatorizaron 9.795 pacientes con DM2 para recibir fenofibrato versus placebo, la población correspondió a un grupo con relativo bajo riesgo cardiovascular que no recibía tratamiento con estatinas. Al final del estudio, no se observó una diferencia significativa en los puntos finales compuestos (infarto del miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria) (hazard ratio [HR] 0,89; IC 95%: 0,75 – 0,15; $p=$

0,16), sin embargo, al categorizar por subgrupos según los componentes del síndrome metabólico (SMet), se observó gran reducción del riesgo en pacientes con marcada elevación de triglicéridos y bajo colesterol HDL (reducción de riesgo 27%: HR ajustada 0,73; IC 95%: 0,58–0,91; $p=0,005$).

El beneficio del tratamiento con fenofibrato, tanto en el estudio ACCORD como en el estudio FIELD, se observó cuando la concentración de triglicéridos superó los 203 mg/dL junto a un colesterol HDL bajo (<40 mg/dL hombres y <50 mg/dL mujeres), por lo que no se puede interpretar como un fracaso en la prevención de eventos la adición o uso de fenofibrato, sino como, la reiteración de tratar aquellos pacientes que cursen con dislipidemia aterogénica asociada.

Adición de Niacina:

El estudio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health)¹⁸, incluyó 3.414 pacientes que fueron aleatorizados para recibir simvastatina/niacina ER versus simvastatina sola. Los individuos incluidos correspondieron, predominantemente, a una población de alto riesgo: 92% presentaba enfermedad coronaria, 81% SMet, 71% hipertensión arterial (HTA) y 34% DM2. A pesar de una reducción del 25% en la concentración de triglicéridos y un aumento del 22% del colesterol HDL en el grupo simvastatina/niacina ER, el estudio fue detenido prematuramente a los 32 meses de seguimiento, debido a que no se observó reducción de eventos cardiovasculares comparado con simvastatina sola, de hecho, se incrementó ligeramente la presencia de ACV.

Recientemente, en el Congreso Americano de Cardiología (ACC 2013) fue presentado el estudio HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)¹⁹, el cual incluyó una larga muestra de 25.563 participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir Niacina ER más Laropiprant (agente antilflushing) combinado con simvastatina vs simvastatina sola. La combinación no redujo de forma significativa la aparición de punto final primario: muerte coronaria, infarto no

fatal, ACV o revascularización coronaria; de hecho, se observó un aumento en el riesgo absoluto en la aparición de nuevos casos de DM2 (3,7%), en el número de complicaciones asociadas a la DM2 (1,8%), infecciones (1,4%), complicaciones gastrointestinales (1%) y aumento de sangrado gastrointestinal y cerebral (0,7%).

Ambos estudios han cuestionado la utilización de niacina en el tratamiento de dislipidemia aterogénica, lo que plantea la posible desaparición de este medicamento.

Adición de Torcetrapib:

El torcetrapib forma parte de un nuevo grupo de medicamentos inhibidores de la Proteína Transferidora de Esteres de Colesterol (CETP), la cual transfiere ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), en intercambio equimolecular por triglicéridos²⁰. Su inhibición es capaz de incrementar en un 50% la concentración de colesterol HDL y reducir en un 25% la concentración de triglicéridos. El estudio RADIANCE 1 (Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with A New CETP Inhibitor)²¹ comparó la combinación del torcetrapib/atorvastatina versus atorvastatina sola, y su impacto sobre el cambio de la enfermedad aterosclerótica evaluada por grosor de íntima media carotídeo. Para ello, fueron incluidos 850 pacientes con hiperlipidemia familiar heterocigota, quienes recibieron atorvastatina (dosis inicial de 10 mg titulada hasta alcanzar 80 mg) hasta obtener una meta de colesterol LDL menor a 100 mg/dL. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 60 mg diarios de torcetrapib versus placebo durante 24 meses. Al final del estudio, el grupo torcetrapib/atorvastatina incrementó el colesterol HDL en 51,9%, y disminuyó el colesterol LDL en 20,6%, en comparación con atorvastatina sola. Durante el estudio se evidenció un aumento de la presión arterial sistólica con el uso de torcetrapib (4,1 mmHg torcetrapib/atorvastatina vs 1,3 mmHg atorvastatina; $p < 0,001$). Los hallazgos ultrasonográficos no reportaron reducción en la progresión de la aterosclerosis con la adición de torcetrapib, de hecho, se asoció con progresión de la enfermedad en el segmento de

la carótida común. El efecto secundario más evidente fue la persistencia de HTA mayor a 140/90 mmHg en el grupo de torcetrapib.

El estudio ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation)²² reportó la evaluación de ultrasonido intravascular coronario de pacientes que fueron sometidos al mismo régimen que en el estudio RADIANCE²¹. Al finalizar los 24 meses de seguimiento, 910 pacientes completaron el estudio. Como era de esperar, el colesterol HDL se incrementó en un 61% y el colesterol LDL disminuyó en 20%, en el grupo de torcetrapib/atorvastatina comparado con atorvastatina sola. La presión arterial sistólica también se incrementó en este primer grupo en 4,6 mmHg ($p < 0,001$). El crecimiento del ateroma coronario fue similar en ambos tratamientos, sin que se evidenciara un beneficio con la adición de torcetrapib. La HTA fue el efecto secundario observado con mayor frecuencia con la terapia combinada.

En el estudio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events)²³ el uso de torcetrapib/atorvastatina comparado con atorvastatina sola, mostró un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 1,25; IC 95%: 1,09 – 1,44; $p = 0,001$) y muerte de cualquier causa (HR 1,58; IC 95%: 1,14 – 2,19; $p = 0,006$) por lo que fue detenido prematuramente. De igual forma a lo observado en los estudios precedentes, torcetrapib se asoció con aumento de colesterol HDL (72,1%), disminución de colesterol LDL (24,9%) y aumento de la presión arterial sistólica (5,4 mmHg). La investigación también demostró que los pacientes que utilizaron torcetrapib cursaron con aumento en los niveles de sodio, bicarbonato y aldosterona, así como, disminución de la concentración de potasio, lo que sugiere la posibilidad de que el torcetrapib, por mecanismos aún desconocidos, genera un exceso de actividad mineralocorticoide.

Adición de Anacetrapib.

El anacetrapib es un inhibidor de la CETP. La se-

guridad y eficacia de esta molécula fue evaluada en el estudio DEFINE (The Determining the Efficacy and Tolerability of CEPT Inhibition with Anacetrapib)²⁴, el cual incluyó 1.623 pacientes quienes fueron aleatorizados para recibir anacetrapib 10 mg día versus placebo. Los individuos correspondieron a una población de alto riesgo de enfermedad coronaria en tratamiento con estatinas. Tras 24 semanas de seguimiento, en el grupo que recibió anacetrapib, se evidenció una reducción de 39,8% en la concentración de colesterol LDL y un aumento de 138,1% en la concentración del colesterol HDL, comparado con el placebo. No se observaron cambios en la presión arterial, concentración de electrolitos, ni de aldosterona sérica, elementos que se vieron afectados por el torcetrapib, con quien comparte un mecanismo de acción similar. En el análisis de seguridad, a la semana 76 del estudio, no se demostró diferencia en el punto final cardiovascular compuesto (muerte de cualquier causa cardiovascular, infarto del miocardio, hospitalización por angina inestable o ACV).

Adición de Omega-3:

Existe una relación inversa entre el consumo de pescado y la morbi-mortalidad por ECV²⁵, por lo que diferentes asociaciones recomiendan el consumo de pescado al menos dos veces a la semana, así como, vegetales que contengan derivados de los ácidos grasos omega-3, es decir, del ácido alfa-linoléico (ALA)^{26,27}. En pacientes con evidencia de enfermedad arterial coronaria, las guías sugieren el consumo de 1 gr/día de la combinación de ácidos grasos polinsaturados como el ácido Eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). Sin embargo, estas recomendaciones son basadas en la prevención del déficit de ácidos grasos omega-3 y en una escasa evidencia sobre la prevención de enfermedad y mortalidad cardiovascular.

La adición de 1,8 g de ácido eicosapentanoico (EPA) a estatinas, comparado con estatinas sola, en una muestra aleatorizada de 18.645 pacientes japoneses en el estudio JELIS (Japan Eicosapentanoic Acid Lipid Intervention Study)²⁸, demostró una reducción de 19% en la aparición de eventos coronarios en pacientes en prevención secunda-

ria. No se observó el mismo beneficio en pacientes sin eventos coronarios previos.

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention)²⁹, con un diseño aleatorio, multicéntrico, doble ciego, realizado en 12.536 sujetos con alto riesgo cardiovascular más glicemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o DM2, fue un estudio con un primer brazo para recibir 1 g de ácidos grasos omega-3 vs placebo, y un segundo brazo con insulina glargina vs tratamiento convencional. Luego de una media de seguimiento de 6,2 años, los niveles de triglicéridos se redujeron 14,5 mg/dL más entre los pacientes que recibieron ácidos grasos omega-3 ($P < 0,001$), sin un efecto significativo en otros lípidos. La incidencia del objetivo primario (muerte de causa cardiovascular) no disminuyó significativamente entre los pacientes tratados con omega-3, en comparación con los que recibieron placebo (574 pacientes [9,1%] vs 581 pacientes [9,3%]; HR 0,98; 95% IC; 0,87 a 1,10; $p = 0,72$). El tratamiento con ácidos grasos omega-3 tampoco tuvo un efecto significativo sobre las tasas de episodios cardiovasculares mayores (1.034 pacientes [16,5%] vs 1.017 pacientes [16,3%]; Riesgo Relativo 1,01, IC 95%: 0,93 a 1,10; $P = 0,81$); muerte de cualquier causa (951 [15,1%] vs 964 [15,4%]; HR 0,98; 95% IC, 0,89 a 1,07; $P = 0,63$), o muerte por arritmia (288 [4,6%] vs 259 [4,1%]; HR, 1,10; 95% CI, 0,93 a 1,30; $P = 0,26$).

Un metanálisis recientemente publicado que incluyó 68.680 pacientes con alto riesgo cardiovascular, de 20 estudios en los que se administró de forma aleatoria ácidos grasos omega-3 comparado con dieta o placebo, se demostró que la adición de ácidos grasos omega-3 no redujo de forma significativa la incidencia de mortalidad por todas las causas, muerte súbita, infarto del miocardio o ACV; sólo se observó una reducción de 9% de muerte por causa cardíaca, sin embargo, esta no fue significativa al analizarla en conjunto con el resto de las variables³⁰.

CONCLUSIONES

A pesar de la optimización del perfil lipídico observado con adición de diversas moléculas a la es-

tatinas, no se ha evidenciado una reducción clara en la presencia de ECV. Estudios con la adición de fenofibrato a la estatinas en paciente con DM2 sugieren discreto beneficio no significativo en individuos con dislipidemia aterogénica. La niacina ER, la cual es el mejor tratamiento disponible para tratar el colesterol HDL bajo, cursa con gran cantidad de efectos secundarios y ausencia de beneficios cardiovasculares como se observó en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE, por lo que su utilización seguramente no se recomendará. Nuevas moléculas inhibidoras del CETP han demostrado ser muy poderosas para aumentar la concentración de colesterol HDL, sin embargo, sus resultados han sido contraproducentes, el aumento de la presión sistólica observada con el torcetrapib contrabalancea el efecto beneficioso de los cambios en el perfil lipídico; nuevas moléculas como el anacetrapib, las cuales no aumentan la presión arterial lucen como drogas prometedoras, sin embargo, se deben esperar más estudios.

Una hipótesis resaltante en la falta de beneficio con el tratamiento de las drogas que aumentan el colesterol HDL es la teoría del HDL disfuncional. Es bien conocido que el HDL ejerce una función inversa en el transporte de colesterol (de la pared arterial al hígado, para ser eliminado en la bilis), efecto que es mediado a través de la apolipoproteína (Apo) A-1, principal proteína del HDL. También se ha descubierto que las partículas de HDL contienen enzimas con propiedades antioxidantes. En estados de inflamación sistémica, los oxidantes liberados por los macrófagos, derivados de la oxidación del LDL, pueden dañar la ApoA-1, inhibiendo su capacidad de promover el transporte reverso de colesterol, adicionalmente, las enzimas antioxidantes son inactivadas; esta acumulación de oxidantes, también causados por el HDL, puede promover la formación de más lípidos oxidados derivados del LDL, convirtiendo las HDL en pro-inflamatorias³¹.

El consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 se encuentra relacionado con una menor presencia de ECV, y la alimentación contemporánea no suele cubrir los requerimientos necesarios para nuestro organismo, hecho que ha estimulado el suplementar la alimentación con

productos derivados de omega-3, sin embargo, los estudios controlados que tratan de sustentar dicha recomendación plantean resultados contradictorios; el estudio JELIS demostró beneficios con la adición de omega-3 a pacientes con enfermedad coronaria previa, más no en prevención primaria, en el estudio ORIGIN la adición de este suplemento a las estatinas en pacientes con alteraciones de la glucemia no aporta beneficios, y un metanálisis reciente no soporta la utilización del mismo, por lo que la adición de omega-3 a las estatinas para el manejo de la dislipidemia aterogénica expone resultados que ameritan la publicación de nuevos estudios para aclarar su posición.

La mejoría del riesgo residual en dislipidemia ha sido más beneficiosa en el control de un factor de riesgo emergente como es la PCR. En el estudio JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein)³², se aleatorizaron 17.802 individuos aparentemente sanos con concentraciones de colesterol LDL menores a 130 mg/dL y elevación de la PCR igual o mayor a 2 mg/L, para recibir rosuvastatina 20 mg versus placebo. El estudio fue detenido prematuramente a menos de 2 años de seguimiento debido a una contundente reducción del 44% del punto final primario (primer evento cardiovascular mayor: infarto del miocardio no fatal, ACV no fatal, angina inestable o muerte de causa cardiovascular).

Por el momento, el tratamiento de la dislipidemia aterogénica en pacientes con colesterol LDL en meta, con tratamiento con estatinas, no cuenta con evidencia clara para recomendar alguna droga que reduzca los eventos cardiovasculares. Esperemos que las nuevas moléculas inhibidoras del CETP tengan mayor efecto y nos brinden una oportunidad para reducir la ECV de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-345.
2. Gordon D, Probstfield J, Garrison R, Neaton J, Castelli

- W, Knoke J, Jacobs D, Jr, Bangdiwala S, Tyroler H. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart J-C. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
 4. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw K-T, Gudnason V. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
 5. Vinueza R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benítez FJ, Silva H, Schargrotsky H, Champagne B, Wilson E. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med* 2010;50:106-111.
 6. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmon G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
 7. MacLean DR, Petrasovits A, Connelly PW, Joffres M, O'Connor B, Little JA. Plasma lipids and lipoprotein reference values, and the prevalence of dyslipoproteinemia in Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol* 1999;15:434-444.
 8. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gomez Perez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
 9. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839-859.
 10. Nieto-Martínez R, González J, García R, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del Estado Mérida y su relación con obesidad. Resultados preliminares del estudio VEMSOLS. *Avances Cardiol* 2011;31:193-200.
 11. Case C, Palma A, Brito S, Lares M, Pérez E. Factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2 en Indios Waraos del Delta Amacuro, Venezuela. *Interciencia* 2006;31:309 - 311.
 12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation* 2004;110:227-239.
 13. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol* 2008;101:1428-1436.
 14. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, Kelly MT, Buttlar SM, Setze CM, Sleep DJ, Stolzenbach JC. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Atherosclerosis* 2009;204:208-215.
 15. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
 16. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP, ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
 17. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
 18. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
 19. Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events. Artículo en prensa: Disponible en: www.thrivestudy.org/ Visitado el 29/05/2013.
 20. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein on HDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1505-1515.

21. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML. Effect of Torcetrapib on Carotid Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620-1630.
22. Nissen SE, Tardif J-C, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM. Effect of Torcetrapib on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304-1316.
23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif J-C, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
24. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-2415.
25. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976;200:69-73.
26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-152.
27. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
28. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
29. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-318.
30. Rizos Ec, Ntzani E, Bika E, Kostapanos M, Elisaf M. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.
31. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL--an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:504-511.
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.

TRABAJOS ORIGINALES

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS "OMAR TORRIJOS", PANAMÁ

Yahel Alvarado ^{1a}, José Grimaldo ^{1a}, Héctor Moreno ^{1b}, Israel Ríos-Castillo ^{2,3}.

^{1a} Departamento de Docencia e Investigación, Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Caja de Seguro Social, Panamá, ^{1b} Departamento de Nutrición, Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Caja de Seguro Social, Panamá¹. ² Centro Integral del INCAP para la Prevención de las Enfermedades Crónicas (CIIPEC), Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. IRC. ³ Programa Mundial de Alimentos, Naciones Unidas, Panamá. IRC.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(2): 67-75

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el estado nutricional de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) atendidos ambulatoriamente en la consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera de la Caja de Seguro Social, Panamá.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se reclutaron 108 sujetos diagnosticados con DM tipo 1 (53% sexo femenino; 7±4 años); 38,9% preescolares, 38% escolares y 23,1% adolescentes. Se calculó el puntaje z para peso/talla (Z-P/T), peso/edad (Z-P/E), talla/edad (Z-T/E) e índice de masa corporal (Z-IMC), de acuerdo a los estándares de crecimiento propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006.

Resultados: Según Z-P/T (sólo preescolares, n=42), 34 (81%) presentaron estado nutricional normal, 3 (7,1%) presentaron desnutrición leve, y 5 (11,9%) exceso de peso; no se encontró diferencia significativa por sexo. Según Z-P/E (preescolares y escolares; n=83), 76 (91,6%) presentaron estado nutricional normal, 7 (8,4%) exceso de peso; no se encontró diferencia significativa por sexo ni grupo de edad. Según Z-T/E (todos los sujetos; n=108), 89 (92,4%) presentaron talla adecuada para la edad y 19 (17,6%) presentaron retardo en el crecimiento leve, siendo significativo en sexo femenino (p<0,01) y adolescentes (p<0,01); y según Z-IMC (todos los sujetos; n=108), 81 (75%) presentaron estado nutricional normal, 5 (4,6%) desnutrición leve, 22 (20,4%) exceso de peso, siendo significativamente mayor la desnutrición leve en el grupo preescolar y el exceso de peso en escolares (p<0,01).

Conclusiones: se observó una alta proporción de sujetos con DM tipo 1 con estado nutricional normal según los indicadores utilizados. A pesar de encontrar una baja proporción de retardo de crecimiento leve, éste fue significativo en el sexo femenino y en adolescentes. Los escolares presentan una mayor proporción de exceso de peso según puntaje Z-IMC.

Palabras clave: Diabetes, estado nutricional, exceso de peso, obesidad, pediatría.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the nutritional status of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 (DM type 1) treated as outpatients in the Omar Torrijos Herrera Hospital of the Panama Social Security System.

Methods: this is an observational, descriptive, cross-sectional study. We recruited 108 subjects with DM type 1 (53% female, 7±4 years), 38.9% preschool age children, 38% school age children and 23.1% adolescents. We calculated the Z-score for weight-for-height (WHZ), weight-for-age (WAZ), height-for-age (HAZ) and body mass index (BMI)-for-age (BAZ), according to the World Health Organization (WHO) growth standards 2006.

Results: According to WHZ (preschool-age children; n=42), 34(81%) had normal nutritional status, 3(7.1%) had mild undernutrition, and 5(11.9%) overweight; no significant difference was found for sex. According to WAZ (preschool and school-age children; n=83), 76(91.6%) had normal nutritional status, 7(8.4%) overweight; no significant differences were found for sex and age group. According to HAZ (all subjects; n=108), 89(92.4%) had adequate height-for-age and 19(17.6%) showed slight lineal growth retardation, being significantly different in females (p<0.01) and adolescents (p<0.01), and according to BAZ (all subjects), 81(75%) had normal nutritional

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

Dirigir correspondencia a: Israel Ríos Castillo, Email: israel.rios@wfp.org

status, 5(4.6%) mild undernutrition, 22(20.4%) overweight, mild undernutrition was significantly higher in pre-school age children ($p < 0.01$) and overweight in school age children ($p < 0.01$).

Conclusions: we found a high proportion of normal nutritional status in subjects with DM type 1. Despite finding a low proportion of lineal growth retardation, it was more significant in girls and adolescents. School-age children have a higher proportion of overweight using BAZ.

Key words: Diabetes, nutritional status, overweight, obesity, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) es una patología de causa predominantemente autoinmune, caracterizada por una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células beta del páncreas¹. La terapia médico nutricional y el automonitoreo son claves para el manejo de la DM tipo 1 y para la prevención de sus complicaciones. En este contexto, el mantenimiento de un óptimo estado nutricional forma parte de las prioridades del equipo de salud. La Asociación Americana de Diabetes recomienda el monitoreo no sólo de parámetros bioquímicos (glicemia, hemoglobina glucosilada, colesterol total, cLDL, cHDL, etc.) y otros como presión sanguínea, sino también del peso corporal, en concordancia con mantener un porcentaje de grasa corporal que no afecte el control metabólico o que contribuya negativamente en la progresión de la enfermedad². A su vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2006) recomienda evaluar antropométricamente a niños y adolescentes utilizando estándares basados en el cálculo de puntajes Z para peso/talla (P/T), peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) e índice de masa corporal [IMC= peso(kg)/talla(cm)²], basados en mediciones de peso y talla corporal³. Estos indicadores permiten determinar estado nutricional y crecimiento lineal. En este sentido, es prioridad del equipo de salud lograr que niños y adolescentes con DM tipo 1 controlen su enfermedad y obtengan un desarrollo y crecimiento óptimos. Sin embargo, en nuestro país no existen antecedentes sobre estado nutricional en sujetos con DM tipo 1.

Por este motivo, el objetivo del presente estudio fue describir el estado nutricional de preescolares, escolares y adolescentes con DM tipo 1 atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja de Seguro Social, Panamá durante los años 2008 a 2011.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal en 108 sujetos, media de edad $7,2 \pm 3,5$ años, 53,7% del sexo femenino, 38,9% preescolares, 38% escolares y 23,1% adolescentes. La recolección de la información inició en 2008 y finalizó en 2011. El tamaño de la muestra fue calculado para estimar una proporción de sujetos con DM tipo 1 con estado nutricional normal conocida de 67,5%⁴, con una precisión de 9% y un error alfa de 5%⁵ (figura 1). Los sujetos fueron evaluados por un médico residente de pediatría. Los criterios de inclusión fueron sujetos con DM tipo 1 con edad entre 1 a 14 años. Fueron excluidos de este estudio sujetos que fueran admitidos a la sala de medicina interna del Hospital de Especialidades Pediátricas. Se destaca que de acuerdo a los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki los padres de los sujetos estudiados dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Además, se obtuvo aprobación del Comité de Bioética para estudios en pacientes del Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja de Seguro Social.

$$d = Z_{\alpha} \sqrt{\frac{p_o \cdot q_o}{n}}$$

$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 (p_o)(q_o)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,675)(0,325)}{(0,09)^2}$$

$$n = \frac{(3,8416)(0,675)(0,325)}{(0,0081)}$$

$$n = \frac{0,842751}{0,0081} = 104 \text{ sujetos}$$

Figura I. Cálculo del tamaño de la muestra

d= precisión;
 Z_{α} = 1,96;
 p_o = 67,5%;
 q_o = 1 - p_o ; q_o = 1 - 0,675; q_o = 0,325

Antropometría

Para la recolección de la información se convocó a una reunión a todas las madres/padres o cuidadores de los niños y adolescentes con DM tipo 1 que se atendieron en la consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas.

En niños hasta 2 años, el peso fue medido con una balanza electrónica pediátrica (Model 374, Seca Electronic Baby Scale, Seca Corporation, Germany), con una precisión de 0,1 kg. Los niños fueron pesados con el mínimo de vestuario posible y sin calzado. La longitud fue medida en posición supina utilizando un infantómetro portátil (Model 207, Seca Mobile Measuring Board, Seca Corporation, Germany), con una precisión de 0,1 cm. En niños mayores de dos años, escolares y adolescentes, el peso y la talla fueron obtenidos con una balanza mecánica con estadiómetro incluido (Model 220, Báscula mecánica de columna Seca, Seca Corporation, Germany), con una precisión de 0,1 kg y 0,1 cm. Para la obtención del peso y la talla se tomaron tres medidas y se promediaron los valores.

El estado nutricional se evaluó antropométricamente en términos de peso para la talla, peso para la edad, talla para la edad e índice de masa corporal para la edad, de acuerdo a los estándares de crecimiento propuestos por la OMS 2006³. El puntajes Z para peso-talla (Z-P/T), peso-edad (Z-P/E), talla-edad (Z-T/E) e IMC-edad (Z-IMC) se obtuvieron utilizando el programa OMS ANTHRO y ANTHRO PLUS⁶.

Para cada uno de los indicadores antropométricos, excepto el puntaje Z-T/E, un punto de corte $\geq +1$ DE fue considerado como exceso de peso; entre -1 DE a $+1$ DE fue considerado normal; entre < -1 DE a ≥ -2 DE fue considerado riesgo nutricional o desnutrición leve; de < -2 DE a ≥ -3 DE fue considerado desnutrición moderada y < -3 DE desnutrición severa. En el caso del puntaje Z-T/E, para determinar el crecimiento lineal alcanzado se consideró retardo de crecimiento leve cuando el Z-T/E fue < -1 DE; de < -2 DE a ≥ -3 DE fue considerado retardo en crecimiento moderado y < -3 DE retardo en crecimiento severo.

Análisis estadístico

Los sujetos se analizaron según sexo y grupos de edad. Se utilizó estadística paramétrica basándonos en el teorema de límites central⁷ que garantiza una distribución normal cuando el tamaño de la n es suficientemente grande ($n > 30$). Los datos fueron presentados como promedio \pm desviación estándar [$\bar{x} \pm DE$] en las variables continuas y como frecuencias absolutas y porcentajes [$n(\%)$] en las variables categóricas. Análisis Bivariado fue utilizado para comparar los resultados por sexo aplicando las pruebas t de Student y Chi cuadrado. Para comparar entre grupo de edad se utilizó Análisis de Varianza y prueba de Bonferroni de comparación múltiple para variables continuas; y prueba Chi² para las variables categóricas. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p asociado a las pruebas fue $< 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA 11 (StataCorp LP, CollegeStation, Texas).

RESULTADOS

Se analizaron 108 sujetos, de los cuales el 46,3% eran del sexo masculino y el 53,7% eran del sexo femenino (tabla I). Según grupo de edad, el 38,9% de los sujetos estudiados se encontraban con una edad de 1 a 5 años, es decir, en edad preescolar; el 38,0% se encontraba en edad escolar (6 a 10 años); y el 23,1% se encontraba con una edad ≥ 11 años (adolescentes) (tabla II).

Análisis del estado nutricional según sexo

Dado que ANTHRO OMS 2006 realiza el cálculo del puntaje Z-P/T únicamente en el grupo de niñas y niños menores de cinco años, sólo se realizó este análisis en una muestra de 42 sujetos. Al realizar la evaluación del estado nutricional según el puntaje Z-P/T y sexo, se observó que el 84,2% de los sujetos del sexo masculino y el 78,4% del sexo femenino presentaron estado nutricional normal. Tres sujetos (13%) del sexo femenino presentaron desnutrición leve, uno (4,3%) sobrepeso y uno (4,3%) presentó obesidad, mientras que en el sexo masculino tres

Tabla I. Características de los pacientes según sexo

Variables	Sexo		p ¹
	Masculino	Femenino	
Preescolar (1 – 5 años)	19(38,0%)	23(39,7%)	
Escolar (6 – 10 años)	19(38,0%)	22(37,9%)	0,976
Adolescentes (≥ 11 años)	12(24,0%)	13(22,4%)	
Edad (años)	7,3 \pm 3,5	7,0 \pm 3,6	0,620
Peso (kg)	25,2 \pm 9,6	24,8 \pm 10,7	0,830
Talla (cm)	119,6 \pm 19,0	116,1 \pm 19,6	0,350
Puntaje Z P/T (n=42) ²	0,06 \pm 0,79	- 0,13 \pm 0,79	0,450
Normal (Z P/T -1 a +1 DE)	16(84,2%)	18(78,4%)	
Desnutrición leve (Z P/T <-1 a \geq -2 DE)	0(0,0%)	3(13,0%)	0,189
Sobrepeso (Z P/T >1 a \leq 2 DE)	3(15,8%)	1(4,3%)	
Obesidad (Z P/T >2 DE)	0(0,0%)	1(4,3%)	
Puntaje Z P/E (n=83) ³	0,07 \pm 0,52	0,14 \pm 0,82	0,650
Normal (Z P/E -1 a +1 DE)	34(89,5%)	42(93,4%)	
Sobrepeso (Z P/E >1 a \leq 2 DE)	4(10,5%)	1(2,2%)	0,130
Obesidad (Z P/E >2 DE)	0(0,0%)	2(4,4%)	
Puntaje Z IMC (n = 108) ⁴	0,42 \pm 0,72	0,47 \pm 0,97	0,750
Normal (Z IMC -1 a +1 DE)	39(78,0%)	42(72,4%)	
Desnutrición leve (Z IMC <-1 a \geq -2 DE)	1(2,0%)	4(6,9%)	0,634
Sobrepeso (Z IMC >1 a \leq 2 DE)	9(18,0%)	10(17,2%)	
Obesidad (Z IMC >2 DE)	1(2,0%)	2(3,5%)	
Puntaje Z T/E (n=108) ⁴	- 0,51 \pm 0,52	- 0,63 \pm 0,69	0,33
Normal (Z T/E \geq -1 DE)	47(94%)	42(72%)	
Retardo de crecimiento leve (Z T/E <-1 a \geq -2 DE)	3(6%)	16(28%)	0,003

Datos presentados como promedio \pm desviación estándar

¹ Valor p de prueba Chi² o t de Student; ²Incluye niñas y niños preescolares (1 – 5 años);

³Preescolares (1 – 5 años) y escolares (6 – 10 años); ⁴Preescolares (1 – 5 años), escolares (6 – 10 años) y adolescentes (>10 años)

pacientes (15,8%) presentaron sobrepeso. No se encontró diferencia significativa en la distribución del estado nutricional según puntaje Z-P/T y sexo (p=0,189) (tabla I).

Para el indicador Z-P/E se analizaron los grupos de edad preescolares y escolares (n=83). Al

comparar el estado nutricional según puntaje Z-P/E y sexo se observó que el 89,5% del sexo masculino y 93,4% del sexo femenino presentaron estado nutricional normal. Cuatro sujetos del sexo masculino (10,5%) y 1 sujeto del sexo femenino (2,2%) presentaron sobrepeso. Sólo dos sujetos (4,4%) del sexo femenino presentaron obesidad.

Tabla II. Características de los pacientes según grupo de edad

Grupo de edad	Preescolar	Escolar	Adolescentes	p ¹
Edad (años)	3,6±1,1 ^a	7,8±1,5 ^b	12,1±1,1 ^c	<0,01
Peso (kg)	15,0±3,1 ^a	26,9±5,8 ^b	38,7±3,8 ^c	<0,01
Talla (cm)	98,2±8,6 ^a	122,2±7,9 ^b	143,2±7,0 ^c	<0,01
Puntaje Z P/T (n=42) ²	- 0,05±0,79			
Normal (Z P/T -1 a +1 DE)	34(81,0%)			
Desnutrición leve (Z P/T <-1 a ≥-2 DE)	3(7,1%)			
Sobrepeso (Z P/T >1 a ≤2 DE)	4(9,5%)			
Obesidad (Z P/T >2 DE)	1(2,4%)			
Puntaje Z P/E (n=83) ³	- 0,17±0,58 ^a	0,39±0,70 ^b		<0,01
Normal (Z P/E -1 a +1 DE)	39(92,9%)	37(90,2%)		
Sobrepeso (Z P/E >1 a ≤2 DE)	3(7,1%)	2(4,9%)		0,326
Obesidad (Z P/E >2 DE)	0(0,0%)	2(4,9%)		
Puntaje Z IMC (n = 108) ⁴	- 0,05±0,81 ^a	0,99±0,76 ^b	0,40±0,50 ^c	<0,01
Normal (Z IMC -1 a +1 DE)	32(76,2%)	26(63,4%)	23(92,0%)	
Desnutrición leve (Z IMC <-1 a ≥-2 DE)	5(11,9%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0,003
Sobrepeso (Z IMC >1 a ≤2 DE)	5(11,9%)	12(29,3%)	2(8,0%)	
Obesidad (Z IMC >2 DE)	0(0,0%)	3(7,3%)	0(0,0%)	
Puntaje Z T/E (n=108) ⁴	- 0,24±0,67 ^a	- 0,60±0,44 ^b	- 1,09±0,36 ^c	<0,01
Normal (Z T/E ≥-1 DE)	39(92,9%)	38(92,7%)	12(48,0%)	
Retardo de crecimiento leve (Z T/E <-1 a ≥-2 DE)	3(7,1%)	3(7,3%)	13(52,0%)	0,000

Datos presentados como promedio ± desviación estándar o frecuencia y (%)

¹Valor p de la prueba Chi² o valor p de Análisis de varianza (ANOVA) y letras corresponden a prueba de Bonferroni de comparación múltiple; ²Incluye niñas y niños preescolares (1 – 5 años) ³Incluye niñas y niños preescolares (1 – 5 años) y escolares (6 – 10 años); ⁴Incluye niñas y niños preescolares (1 – 5 años), escolares (6 – 10 años) y adolescentes (>10 años).

No se encontró diferencia significativa para este análisis (p=0,13) (tabla I).

Para la evaluación del estado nutricional según el puntaje Z-IMC edad se incluyeron todos los sujetos analizados (n=108). Del total de la muestra se encontró que el 75% presentaba estado nutricional normal; sólo cinco sujetos (4,6%)

presentaron desnutrición leve. Por el contrario, se encontraron 19 sujetos (17,6%) con sobrepeso y 3 sujetos (2,8%) con obesidad. En la evaluación del estado nutricional según puntaje Z-IMC y sexo, se observó que el 78% del sexo masculino y el 72,4% del sexo femenino presentaban estado nutricional normal; un sujeto (2%) del sexo masculino y cuatro sujetos (6,9%) del sexo femenino

presentaron desnutrición leve; nueve sujetos (18%) del sexo masculino y diez sujetos (17,2%) del sexo femenino presentaron sobrepeso; sólo un sujeto (2%) del sexo masculino y dos sujetos (3,5%) del sexo femenino presentaron obesidad. No se encontró diferencia significativa en la distribución del estado nutricional según puntaje Z-IMC y sexo ($p=0,63$) (tabla I). El puntaje Z-T/E se evaluó en todos los sujetos ($n=108$). El 82,4% de los sujetos presentaron talla adecuada para la edad. Sólo un 17,6% presentó retardo en el crecimiento leve. No se observó desnutrición crónica o retardo en el crecimiento moderado ni severo. Al analizar las categorías de crecimiento lineal alcanzado según puntaje Z-T/E y sexo se puede observar que el sexo femenino presenta una significativa mayor proporción de sujetos con retardo en crecimiento leve que los del sexo masculino ($p<0,01$) (tabla I).

Análisis del estado nutricional según grupo de edad

De acuerdo al indicador Z-P/T, se encontró que el 81% de los niños presentaban un adecuado peso para la talla, el 7,1% presentó una deficiencia leve (es decir, un puntaje Z-P/T entre <-1 DE y ≥-2 DE). Por el contrario, se observó que el 11,9% de los niños (5 sujetos) presentaron exceso de peso, es decir sobrepeso y obesidad (tabla II).

Según el puntaje Z-P/E, el 91,6% de los sujetos presentaron estado nutricional normal. Sólo siete sujetos presentaron exceso de peso, representando el 8,4% del total de sujetos analizados (tabla II). En el análisis del estado nutricional según puntaje Z-P/E y grupos de edad (preescolares vs escolares), se observó que el 92,9% de los preescolares y el 90,2% de los escolares presentaban estado nutricional normal. Tres sujetos (7,1%) de los preescolares y dos sujetos (4,9%) de los escolares presentaron sobrepeso. Sólo 2 sujetos (4,9%) del grupo escolar presentó obesidad.

No se encontró diferencia significativa entre el estado nutricional según puntaje Z-P/E y grupo de edad ($p=0,33$) (tabla II).

Con relación al puntaje Z-IMC y grupo de edad,

se observó que el 76,2% del grupo preescolar, 63,4% de escolar y 92% de adolescentes presentaban estado nutricional normal. Sólo cinco sujetos (11,9%) del grupo preescolar presentaron desnutrición leve. Por el contrario, cinco sujetos (11,9%) del grupo preescolar, 12 sujetos (29,3%) de escolar y dos sujetos (8%) de adolescentes presentaron sobrepeso. Únicamente tres sujetos (7,3%) del grupo de escolares presentaron obesidad. Se encontró diferencia significativa en la evaluación nutricional según puntaje Z-IMC y grupo de edad ($p<0,01$), siendo mayor la desnutrición leve en el grupo de preescolares, así como también, mayor el exceso de peso en el grupo de escolares (tabla II).

Por último, de acuerdo al puntaje Z-T/E y categoría de edad se observó una mayor proporción de sujetos con retardo en el crecimiento leve en el grupo de adolescentes ($p<0,01$) (tabla II).

DISCUSIÓN

La diabetes, junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias son enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), cuyos principales factores de riesgo son la alimentación poco saludable, la inactividad física, el tabaquismo y el consumo nocivo de alcohol⁸. Las ECNT constituyen la principal causa de muerte en la Región, en 2007 se registraron unos 4,45 millones de defunciones por estas enfermedades⁹. Además, representan la causa de la mayor parte de los costos evitables de la atención sanitaria. En América Latina y el Caribe se calcula que tan solo la diabetes representa un costo estimado de US\$ 65.000 millones al año¹⁰.

En Panamá, la DM está entre las tres primeras causas de muerte, registrando 887 muertes por cada 100.000 habitantes, precedida únicamente por las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares¹¹.

El objetivo del presente estudio fue determinar el estado nutricional en pacientes con DM tipo 1 de atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera de la Caja de Seguro Social desde 2008

hasta el 2011, encontrando una alta proporción de pacientes con adecuada talla para la edad; se encontró una baja proporción de retardo en el crecimiento leve, siendo significativamente mayor en el sexo femenino y en el grupo de adolescentes. Utilizando el puntaje Z-P/T en preescolares y Z-P/E en preescolares y escolares, se encontró una alta proporción de sujetos con estado nutricional normal; y respecto al indicador Z-IMC, para todos los pacientes, se encontró una alta proporción de estado nutricional normal, sin embargo, se encontró que una quinta parte de los pacientes presentaba exceso de peso, siendo significativamente mayor en el grupo de escolares; así como también una baja proporción de pacientes con riesgo nutricional o desnutrición leve, siendo significativo en preescolares.

Consistente con nuestro hallazgo, una tesis previa realizada en el Hospital encontró una alta proporción de pacientes con estado nutricional normal, reportando que el 67,5% de los sujetos presentaban estado nutricional normal según puntaje Z-IMC (datos de tesis de nutrición 2008 no publicados)⁴. Nosotros encontramos 75% de pacientes con estado nutricional normal utilizando Z-IMC y 81% en preescolares utilizando el puntaje Z-P/T. Sin embargo, poca información referente al crecimiento lineal alcanzado fue reportada en el trabajo previo.

Las enfermedades crónicas como la DM tipo 1 pueden alterar el crecimiento lineal y el desarrollo puberal; un ejemplo claro del efecto de la DM tipo 1 sobre crecimiento se puede observar en sujetos con síndrome de Mauriac^{12,13}, una rara complicación de la DM tipo 1 caracterizada por compromiso pondoestatural, retraso en el desarrollo puberal, pobre control glucémico y hepatomegalia. Respecto al retraso en el desarrollo puberal en sujetos con DM tipo 1, Rohrer y cols 2007 reportaron que el inicio de la pubertad, pero no la madurez sexual, se ve retrasada en niños con DM tipo 1, y que este retraso incrementa con valores elevado de hemoglobina glucosilada y un bajo puntaje Z para IMC¹⁴. Recientemente, Bonfig y cols 2012 reportaron que aún con una terapia intensiva con insulina y con un control metabólico aceptable,

la talla en la edad adulta de sujetos con DM tipo 1 se correlaciona negativamente con la duración de la enfermedad y los niveles de hemoglobina glucosilada¹⁵.

Por otro lado, es aceptado que el crecimiento lineal está regulado principalmente por la hormona de crecimiento (GH). Sin embargo, se ha reportado que la hiperglucemia crónica de sujetos con DM tipo 1 no interfiere con liberación de GH, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y niveles de cortisol; ni con los mecanismos de acción de éstos péptidos¹⁶.

Por lo tanto, el crecimiento normal de los pacientes con DM tipo 1 puede afectarse si el tratamiento no es óptimo, así como también si el manejo dietoterapéutico no cubre sus demandas nutricionales. El manejo médico-nutricional a nivel intrahospitalario o ambulatorio haría suponer que los cambios en crecimiento serían pocos probables, sin embargo, se ha reportado que aún persisten alteraciones en la composición corporal¹⁷ y en el crecimiento estatural¹⁸⁻²⁰ de pacientes pediátricos con DM tipo 1. La evidencia demuestra que puede existir pérdida de talla durante la niñez¹⁸, pero al parecer ésta ocurre con más frecuencia durante la adolescencia^{21, 22}. Así mismo, Du Caju y cols 1995 reportaron un subóptimo estirón puberal en 22 niñas con DM tipo 1 resultando en una pérdida en el valor del puntaje Z para T/E²³. Consistente con lo señalado, en el grupo de pacientes que evaluamos se observó significancia en retardo de crecimiento leve en el grupo de adolescentes y en el sexo femenino. El monitoreo y evaluación de los pacientes por parte del equipo interdisciplinario de salud, nos permitirá evaluar, a través de futuras investigaciones, el efecto de la terapia médico-nutricional empleada sobre el crecimiento lineal^{18, 21, 24} y su relación con otros factores que pudieran afectarlo.

El control metabólico de la DM tipo 1 durante la infancia conlleva riesgo en el aumento del IMC, y consecuentemente tener efecto a nivel de complicaciones cardiovasculares y de otras enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición²⁵. Nuestro resultado indica una alta tendencia a desarrollar incremento de peso

durante la etapa escolar, siendo que encontramos que un 20% de los sujetos de este grupo de edad presentó exceso de peso. Aunque dentro del rango de normalidad, la media del puntaje Z-IMC en el grupo escolar ($0,99 \pm 0,76$ DE) fue significativamente mayor que en preescolares ($-0,05 \pm 0,81$ DE) y adolescentes ($0,40 \pm 0,50$ DE) (ANOVA y Bonferroni, $p < 0,01$). Esto puede deberse a factores relacionados con hábitos de ingesta alimentaria en ambientes poco controlados como los colegios y la falta de actividad física²⁵⁻²⁷. Nuestros hallazgos permitirán evaluar la terapia médico-nutricional en el grupo escolar para prevenir y controlar el exceso de peso en este grupo de edad en vista de las posibles complicaciones que esta condición nutricional pudiera ocasionar.

Una fortaleza del presente estudio es que se emplearon los estándares de crecimiento propuesto por la OMS 2006^{3,7}. Otra fortaleza la constituye el hecho de que las mediciones antropométricas fueron obtenidas bajo la supervisión de un profesional de la nutrición, con experiencia en la toma de medidas antropométricas y quien capacitó/estandarizó en esta técnica al investigador principal.

Podría considerarse una debilidad del presente estudio el hecho de que no se incluyeron otras variables asociadas al estado nutricional de los pacientes con DM tipo 1. Sin embargo, y pese a que consideramos que el estado nutricional es el resultado de múltiples interacciones entre variables²⁸⁻³², nuestro objetivo fue describir el estado nutricional utilizando mediciones antropométricas. Por lo tanto, se hace necesario realizar nuevas investigaciones para describir otras variables relacionadas con el estado nutricional de pacientes con DM tipo 1, tales como ingesta de macro y micronutrientes, nivel socioeconómico, tratamiento farmacológico, etapas de desarrollo puberal de Tanner, actividad física, antecedentes de riesgo de síndrome metabólico en los niños y sus familias, y otras patologías asociadas a esta condición.

Por último, nuestros resultados brindan evidencia del estado nutricional de los pacientes con DM tipo 1 de la consulta externa del Hospital de

Especialidades Pediátricas, información relevante para la toma de decisión en el manejo médico-nutricional. Pocos estudios han sido desarrollados en la población pediátrica con DM tipo 1. No obstante, este estudio permite inferir únicamente sobre la situación nutricional de niñas y niños en edad preescolar, escolar y adolescente con características similares a las que se encuentran en los pacientes atendidos en nuestro hospital. Son necesarios estudios similares en poblaciones con características sociodemográficas distintas, tales como las que se encontrarían en hospitales regionales del interior del país.

CONCLUSIONES

Se evidenció una alta proporción de pacientes con DM tipo 1 en estado nutricional normal de acuerdo a los indicadores utilizados; sin embargo, se encontró una baja proporción de sujetos con retardo en el crecimiento leve, éste fue significativo en el sexo femenino y en adolescentes. Según el puntaje Z-IMC se encontró exceso de peso siendo significativo en el grupo escolar.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl. 1): S1-S79.
2. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S48-S65.
3. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Vol. 1. 2006, Geneva, Switzerland: Department of Nutrition for Health and Development. 2006: i-312.
4. Achurra D, De Salas A. Estado Nutricional y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo I atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera 2008. Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina. Panamá: Universidad de Panamá ed, 2008.

5. Glantz SA. *Primer of biostatistics*: McGraw-Hill Medical, 2005.
6. World Health Organization. *WHO Anthro software and macros*. ed, 2009.
7. Kirch W. Central Limit Theorem. In: Kirch W, ed. *Encyclopedia of Public Health*: Springer, 2008:18.
8. Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación*. Ginebra, Suiza ed, 2011.
9. Pan American Health Organization. *Health Situation Analysis Program. Division of H, Human D. Health Situation in the Americas. Basic Indicators 2011 of the Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO)*. Washington, DC: 10 Pan American Health Organization, 2011.
10. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 19-27.
11. Contraloría General de la República. *Situación Demográfica: Estadísticas Vitales. Defunciones y tasa de mortalidad de las principales causas de muerte en la República, por sexo, según causa*. Ciudad de Panamá, Panamá: Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) ed, 2008: Cuadro 221-217.
12. Guest GM. The Mauriac syndrome: dwarfism, hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1953; 2: 415.
13. Traisman HS, Traisman ES. Mauriac's syndrome revisited. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 296-297.
14. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, Holl RW. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Euro J Endocrinology* 2007; 157: 647-653.
15. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, Holl RW. Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2012; 160: 900-903.
16. de Sá LBPC, Nascif SO, Correa-Silva SR, Molica P, Vieira JGH, Dib SA, Lengyel AMJ. Effects of ghrelin, growth hormone-releasing peptide-6, and growth hormone-releasing hormone on growth hormone, adrenocorticotropic hormone, and cortisol release in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 1536-1542.
17. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58 Suppl 1: 66-71.
18. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 182-187.
19. Connors MH. Growth in the diabetic child. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 301-306.
20. Jackson RL. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 545-567.
21. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 281-285.
22. Sepúlveda N A, Pérez C J, Mella G I. Crecimiento en niños con diabetes mellitas insulino-dependiente. *Rev Chil Pediatr* 1997; 68: 61-65.
23. Du Caju MVL, Rooman RP, De Beeck LO. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; 38 (4): 607-611.
24. Brown DC, Stirling HF, Butler GE, Kelnar CJH, Wu FCW. Differentiation of normal male prepuberty and hypogonadotrophic hypogonadism using an ultrasensitive luteinizing hormone assay. *Horm Res* 1996; 46: 83-87.
25. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Delfin S, Ramos R. Prevalencia de obesidad en escolares de la Región de Aysén. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70: 208-214.
26. Kain B J, Olivares C S, Castillo A M, Vio D F. Validación y aplicación de instrumentos para evaluar intervenciones educativas en obesidad de escolares. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 308-318.
27. Kain J, Uauy R, Albala FV, Cerda R, Leyton B. School-based obesity prevention in Chilean primary school children: methodology and evaluation of a controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 483-493.
28. Barclay A, Gilbertson H, Marsh K, Smart C. Dietary management in diabetes. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 579-583.
29. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 53: 412-418.
30. Colagiuri S, Vita P, Cardona-Morrell M, Singh MF, Farrell L, Milat A, Haas M, Bauman A. The Sydney Diabetes Prevention Program: a community-based translational study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 328.
31. Harwell TS, Vanderwood KK, Hall TO, Butcher MK, Helgeson SD. Factors associated with achieving a weight loss goal among participants in an adapted Diabetes Prevention Program. *Prim Care Diabetes* 2011; 5: 125-129.
32. Prieto M, Krochik AG, Chaler E, Maceiras M, Villalba A, Valdez S, Cerrone G, Telechea M, Mazza C. Obesidad y factores de riesgo del síndrome metabólico en jóvenes con diabetes tipo 1. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 291-297.

ADIPONECTINA Y SU RELACIÓN CON OBESIDAD, INSULINORRESISTENCIA Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADULTOS DE LA COHORTE CDC DE CANARIAS EN VENEZUELA.

Miguel Viso¹, Bárbara Porrello¹, Daniela Rauseo¹, Darierly Reverón¹, Bervely Rivas¹, Elissa Galdona^{1,2}, Lesbia Meertens de Rodríguez³, Zulma Rodríguez^{1,2}, Yolima Fernández^{1,4}, Antonio Cabrera de León^{5,6}, Aldo Reigosa^{1,7}, Carlos Callegari^{1,8}.

¹Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). ²Dpto. de Ciencias Morfológicas y Forenses, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Venezuela. ³Instituto de Investigaciones en Nutrición. Dr. Eleazar Lara Pantin de la Universidad de Carabobo (INVESNUT). ⁴Dpto. de Investigación y Desarrollo Profesional, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. ⁵Unidad de Investigación. Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. Tenerife. España. ⁶Universidad de La Laguna. Tenerife. España. ⁷Dpto. Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Venezuela. ⁸Department of Global Health. College of Public Health. Senior Advisor for Ibero American Programs at USF Health. University of South Florida Tampa

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(2): 76-86

RESUMEN

Objetivo: Relacionar los niveles séricos de adiponectina con el estado nutricional y resistencia a la insulina (RI) en adultos con o sin síndrome metabólico (SM), pertenecientes a la cohorte CDC de Canarias en Venezuela.

Métodos: La muestra incluyó 62 adultos Canarios e hijos residentes en Venezuela. Se efectuó antropometría, determinación de presión arterial, análisis sérico de: glucosa, HDL-colesterol, triglicéridos, insulina y adiponectina.

Resultados: La adiponectina fue significativamente inferior, comparado con los controles, en obesos, ($2,16 \pm 0,51$ ng/ml vs. $2,62 \pm 0,42$ ng/ml, $p=0,032$) y sujetos con SM ($1,85 \pm 0,46$ ng/ml vs. $2,55 \pm 0,43$ ng/ml, $p=0,000$). La adiponectina mostró una correlación inversa con edad, presión arterial diastólica así como con los indicadores de RI (HOMA, índice triglicéridos / HDL-colesterol y trigliceridemia).

Conclusión: En la totalidad de la muestra, los sujetos mostraron hipoadiponectinemia, implicando alto riesgo cardiovascular, que podría explicarse parcialmente por la presencia de obesidad, SM, RI o relacionado con mayor edad que incrementa el riesgo de estrés oxidativo.

Palabras Clave: Adiponectina, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, estado nutricional, riesgo cardiovascular, Islas Canarias.

ABSTRACT

Objective: To relate serum adiponectin levels with nutritional status and insulin resistance (IR) in adults with and without metabolic syndrome (MS) cohort belonging to the CDC de Canarias en Venezuela.

Methods: The sample included 62 people, Canaries and children living in Venezuela. Anthropometry, blood pressure determination, analysis of fasting serum glucose, HDL-cholesterol, triglycerides, insulin and adiponectin, were performed.

Results: Serum levels of adiponectin were significantly lower in individuals with obesity (2.16 ± 0.51 vs 2.62 ± 0.42 , $p = 0.032$) and subjects with MS (1.85 ± 0.46 vs 2.55 ± 0.43 $p = 0.000$), compared to respective control group. Pearson analysis showed an inverse correlation of adiponectin with age, diastolic blood pressure as well as indicators of insulin resistance (HOMA, index triglycerides, HDL-cholesterol and triglycerides).

Conclusion: In the whole sample, the subjects showed low serum adiponectin, implying a high cardiovascular risk, which could be partially explained by the presence of obesity, MS, RI or related to older age that increases the risk of oxidative stress.

Key words: Adiponectin, insulin resistance, metabolic syndrome, nutritional, cardiovascular risk, Canary Islands.

Artículo recibido en: Febrero 2013 . Aceptado para publicación en: Abril 2013

Dirigir correspondencia a: Prof. Zulma Rodríguez; Email: cdcanariasven@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, de etiología multifactorial, caracterizada por exceso de grasa corporal, y se asocia con patologías como diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, dislipidemia, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular y ciertos tipos de cáncer¹. El exceso de grasa visceral y la resistencia a la insulina (RI) se asocian independientemente con el desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos obesos².

El síndrome metabólico (SM) consiste en una constelación de alteraciones de origen metabólico que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes tipo 2. Los factores más reconocidos son la dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial e hiperglucemia. La dislipidemia aterogénica incluye elevación sérica de los triglicéridos y apolipoproteína B, incremento de las partículas de LDL pequeñas y densas, así como niveles reducidos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C)³. La obesidad abdominal y la RI constituyen los principales factores que influyen en el desarrollo del SM^{3,4}.

La obesidad constituye un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en diferentes poblaciones¹. En España, según el estudio DORICA, la prevalencia de obesidad en la población entre 25 y 64 años, se estima en 15,5 %, siendo mayor en mujeres (17,5 %) que en hombres (13,2 %), y registrándose una mayor proporción en las regiones del Noroeste, Sur, Murcia y Canarias². De igual forma, Cabrera de León y col. reportaron que un tercio de la población adulta de las Islas Canarias presenta obesidad⁵, y el estudio DARIOS reveló que las Islas Canarias, Andalucía y Extremadura muestran la mayor prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia de España, lo cual además se asoció con una mayor mortalidad por cardiopatía isquémica⁶.

Con respecto a Venezuela, en el Estado Zulia, cerca de un tercio de la población tiene sobrepeso, un cuarto adicional padece de obesidad y cerca de la mitad presenta adiposidad abdominal⁷. El

estudio CARMELA (*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*), que incluyó 7 ciudades de Latinoamérica, demostró una prevalencia de obesidad y SM del 25 y 26% respectivamente en Barquisimeto^{8,9}. Asimismo, en una muestra de la comunidad de Canarios y sus hijos que viven en Venezuela, la frecuencia de obesidad abdominal fue de 85,4%, mientras que la sumatoria de sobrepeso y obesidad correspondió a 75,2%¹⁰. La prevalencia global del SM según ATP III (*Adult Treatment Panel III*) en la comunidad Canaria es del 24,4%¹¹.

La RI se define como la disminución en la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo¹¹. La adiponectina es considerada un regulador endógeno de la homeostasis cardiovascular y metabólica con propiedades insulino-sensibilizantes, antiaterogénicas y antiinflamatorias¹². Esta proteína es secretada por el adipocito y está constituida por 244 aminoácidos.

Los niveles séricos de adiponectina en humanos oscilan entre 5-10µg/ml. Esta hormona ejerce efectos insulino-sensibilizantes mediante la activación de los receptores PPAR α , el aumento en la transducción de la señal metabólica del receptor de insulina y la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK), lo que en conjunto aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos, disminuye la gluconeogénesis e incrementa la captación de glucosa por el músculo esquelético^{13,14}.

La concentración sérica de adiponectina está reducida en individuos con obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad arterial coronaria^{12,15}. El mecanismo por el cual ocurre este fenómeno no es bien conocido, pero la reducción del peso corporal provoca una elevación de esta hormona en el plasma^{12,15}. Interesantemente, la hipoadiponectinemia se relaciona con resistencia a la insulina¹⁶, mientras que el incremento en sus concentraciones atenúa dicho proceso¹⁷. Además, las concentraciones séricas de adiponectina varían según el sexo¹⁸, edad¹⁹ y etnia²⁰, por

lo cual es importante determinar sus niveles séricos en grupos específicos a fin de conocer su comportamiento como biomarcador del SM en cada población particular.

Durante siglos ha existido una estrecha relación entre las Islas Canarias y Venezuela, pues hasta mediados de los años 70, alrededor del 20% de la población canaria había emigrado a Venezuela, en número estimado de 400.000. Para el año 2009, de acuerdo al Consulado General de España en Venezuela, el número de Canarios presentes en el país ascendió a 64.178. En la actualidad se desconocen las concentraciones séricas de adiponectina en esta población, así como su comportamiento en presencia o no de SM. Por tal motivo, se realizó el presente estudio con el objetivo de relacionar los niveles séricos de adiponectina con el estado nutricional y la RI en Canarios y sus hijos residiendo en Venezuela con y sin SM.

MÉTODOS

Se trató de una investigación observacional, analítica, transversal, cuya población estuvo constituida por adultos pertenecientes a la cohorte CDC de Canarias en Venezuela durante el período 2010-2011. La muestra quedó conformada por 62 participantes, con edades comprendidas entre 20-83 años; 20 con SM y 42 sin SM, nacidos en las Islas Canarias o con al menos uno de sus padres nativo de las islas.

El diagnóstico de SM se estableció de acuerdo a la presencia de 3 ó más factores según ATP III modificado. Se destaca que se utilizó el punto de corte de circunferencia abdominal propuesto por la IDF³⁻¹¹. Se consideraron los siguientes puntos de corte: circunferencia de cintura ≥ 94 cm (hombres) y ≥ 80 cm (mujeres), triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento con drogas para hipertrigliceridemia, HDL-C < 40 mg/dL (hombres) y < 50 mg/dL mujeres) o en tratamiento con drogas para HDL-C reducido, presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento con drogas hipotensoras. Por su parte, el grupo control estuvo conformado por aquellos individuos que presentaron dos, uno o

ninguno de los criterios para definir SM.

Se excluyeron aquellas personas con cáncer, diabetes, intolerancia a la glucosa, VIH-SIDA, insuficiencia renal, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, mujeres embarazadas, así como los tratados con ácido valproico, corticosteroides, insulina, antidiabéticos orales y levotiroxina.

A cada individuo se le solicitó autorización para participar en el estudio mediante la firma de un "consentimiento informado", avalado por el comité de ética del Hospital Universitario Ángel Larralde. Los sujetos fueron evaluados en una sola oportunidad, en la cual se aplicó una encuesta, que forma parte del Proyecto de Investigación "CDC de Canarias en Venezuela" que incluye antecedentes personales y familiares, estilo de vida, entre otros, la cual está disponible en www.cdccanarias.org. Además, se realizó una evaluación médica que comprendió antropometría y medición de la presión arterial.

Se determinó el peso (Kg) y la talla (m)²¹. La presión arterial (mmHg) se midió en dos oportunidades con intervalo de cinco minutos²² con un esfigmomanómetro anerode marca *Welch Allyn*. Para la determinación de la circunferencia de cintura (cm), la cinta métrica se colocó en el borde superior de la cresta iliaca derecha y luego se trasladó alrededor del abdomen, siguiendo un plano horizontal, hasta el borde superior de la otra cresta iliaca³. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula (IMC: Peso (Kg) / Talla² (m²)). Los individuos fueron clasificados de acuerdo a su IMC, según referencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³.

Las variables bioquímicas se determinaron previo ayuno de doce horas. El mismo día de la evaluación médica, se procedió a la extracción de 10 mL de sangre por punción venosa. Cada muestra se colocó en un tubo de polietileno limpio y seco sin anticoagulante. Posteriormente se procedió a centrifugar (3500rpm por 10 minutos) separando el suero y seguidamente se realizaron las determinaciones de glucosa (glucosa-oxidasa)²⁴, HDL-C (colorimétrico-enzimático)²⁴ y triglicéridos (colorimétrico-enzimático)²⁴.

Simultáneamente, se procedió a congelar suero a -80°C hasta el momento de determinar mediante el método de ELISA las concentraciones séricas de insulina²⁵ y adiponectina (Valores de Referencia: 0,5-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)²⁶.

Como marcador de RI, se utilizó el índice HOMA-IR, el cual se determinó mediante la fórmula (insulina $\mu\text{UI}/\text{mL}$ x glucosa mmol/L /22,5)^{27,28}.

Para el análisis estadístico, las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar y las categóricas a través de frecuencia absoluta y relativa. La prueba Chi cuadrado de Pearson se empleó para estudiar la asociación entre variables categóricas. La prueba t de Student se utilizó para comparar los promedios entre dos variables continuas. La correlación entre variables continuas se estimó por el coeficiente

de Pearson. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la estimación de la distribución normal de las variables continuas. Se utilizaron pruebas paramétricas (t de student y ANOVA) para aquellas variables con distribución normal y pruebas no paramétricas (Kolmogorov-Smirnov y Kruskal-Wallis) para las otras variables. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 12.0 en español²⁹.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 62 sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 20 y 83 años. De ellos, 61,3% eran individuos con edades entre 20 y 49 años, y 38,7% entre 50 y 83 años, predominando en ambos grupos el sexo femenino (Tabla I).

Tabla I. Distribución de frecuencia de los individuos según sexo y grupo etario (n=62)

Grupo etario	20-49 años n=38 (61,3%)		50-83 años n=24 (38,7%)	
	Sexo	Masculino 16 (42,1%)	Femenino 22 (57,9%)	Masculino 9 (37,5%)

La tabla II muestra las características clínicas y bioquímicas de los individuos según sexo. La circunferencia de cintura, los niveles séricos de insulina y HOMA-IR mostraron valores estadísticamente significativos en el sexo masculino en comparación con el femenino, mientras que éste último presentó niveles superiores de HDL-C. Todas las variables resultaron con distribución normal a la prueba de Kolmogorov-Smirnov a excepción de la presión arterial sistólica y los triglicéridos, variables que fueron subsecuentemente analizadas con pruebas no paramétricas.

La tabla III muestra las variables clínicas y bioquímicas en los individuos según la presencia o ausencia de SM. La edad, IMC, circunferencia de cintura, presión arterial (sistólica y diastólica), triglicéridos, glucosa, insulina, HOMA-IR e índice triglicérido/HDL-C fueron significativamente superiores en los sujetos con SM en comparación con aquellos que no lo presentaron. En contraste, los sujetos con SM presentaron niveles

significativamente inferiores de adiponectina. La tabla IV muestra las variables clínicas y bioquímicas en los individuos según el estado nutricional. El IMC, la circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, triglicéridos, glucosa, insulina, HOMA-IR e índice triglicéridos/HDL-C mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los obesos en comparación con aquellos con sobrepeso, así como en estos últimos al comparar con los individuos eutróficos. De igual forma, la adiponectina mostró diferencias estadísticamente significativas, predominando en los eutróficos con respecto a los sujetos con sobrepeso, y en estos últimos en comparación con los obesos.

La tabla V muestra el grado de correlación entre las concentraciones séricas de adiponectina y otras variables en los individuos. La edad, el IMC, la circunferencia de cintura, la presión arterial diastólica, los triglicéridos, el HOMA-IR y el índice triglicéridos /HDL-C mostraron una correlación negativa estadísticamente significativa con los niveles séricos de adiponectina.

Tabla II. Características clínicas y bioquímicas de los individuos según sexo (n=62)

Variables	Sexo				Grupo total		t ó KW (a)	P
	Masculino		Femenino					
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE		
Edad (años)	43,08	15,65	48,92	16,42	46,56	16,24	1,399	0,167
IMC (Kg/m ²) ^a	28,62	4,02	26,58	4,39	27,41	4,33	1,853	0,069
CC (cm) ^b	102,88	11,97	89,59	10,15	94,95	12,66	4,7	0,000*
PAS (mmHg) ^c	126,28	26,61	121,65	20,10	123,52	22,86	0,9	0,395 ^(a)
PAD (mmHg) ^d	76,52	8,35	75,22	10,35	75,74	9,55	0,524	0,602
HDL-colesterol (mg/dL) ^e	42,00	7,30	49,92	8,94	46,73	9,14	3,672	0,001*
Triglicéridos (mg/dL)	141,96	68,68	111,73	64,29	123,92	67,22	1,2	0,173 ^(a)
Glucosa (mg/dL)	86,52	8,24	85,49	6,83	85,90	7,38	0,537	0,593
Insulina (μIU/mL) ^d	17,14	4,95	13,65	4,22	15,06	4,81	2,970	0,004*
Adiponectina (μg/mL)	2,24	0,49	2,37	0,58	2,32	0,55	0,943	0,349
HOMA-IR	3,66	1,13	2,90	1,02	3,21	1,12	2,741	0,008*

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

a IMC: Índice de masa corporal, b CC: Circunferencia de Cintura, c: PAS: Presión arterial sistólica

d PAD: Presión arterial diastólica, e TG/HDL-c: Triglicéridos/ HDL-colesterol

, t de Student: con previa prueba de Homogeneidad de Varianzas de Levene, en todas las variables las varianzas fueron homogéneas.

(a) z de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras independientes para PAS y Triglicéridos.

* p < 0,05 (estadísticamente significativo).

Tabla III. Variables clínicas y bioquímicas en los individuos según presencia o ausencia de síndrome metabólico (n=62)

Variables	SM (n=20)		Ausencia SM (n= 42)		F	p
	Promedio	DE	Promedio	DE		
	Edad (años)	56,30	14,61	41,93	15,01	12,623
IMC (Kg/m ²) ^a	29,93	3,31	26,21	4,27	11,721	0,001*
Circunferencia de cintura (cm)	102,45	8,04	91,38	12,96	12,259	0,001*
Presión arterial sistólica (mmHg)	135,55	19,20	117,79	22,41	KS 1,8	0,003 ^{*(a)}
Presión arterial diastólica (mmHg)	82,20	7,52	72,67	8,91	17,052	0,000*
HDL-colesterol (mg/dl)	45,60	10,38	47,26	8,57	0,444	0,508
Triglicéridos (mg/dl)	176,90	66,72	98,70	51,37	KS 2,5	0,000 ^{*(a)}
Glucosa (mg/dl)	89,60	6,10	84,14	7,35	8,279	0,006*
Insulina (μIU/ml)	17,84	4,87	13,74	4,22	11,559	0,001*
Adiponectina (μg/ml)	1,85	0,46	2,55	0,43	33,770	0,000*
HOMA-IR	3,93	1,06	2,87	0,99	14,777	0,000*
Triglicéridos/HDL-colesterol	4,02	1,54	2,17	1,25	25,293	0,000*

a IMC: Índice de masa corporal

Valores expresados en promedio ± DE, Prueba de ANOVA (F) entre los grupos.

(a) z de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov de dos muestras independientes para PAS y Triglicéridos.

* p < 0,05 estadísticamente significativo.

Tabla IV. Variables clínicas y bioquímicas en los individuos según estado nutricional (n=62)

Variables	Estado Nutricional						f	p *
	Eutrófico (n=16) (25,8%)		Sobrepeso (n= 27) (43,6%)		Obesidad (n= 19) (30,6%)			
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE		
IMC (Kg/m ²)	22,13	1,51	26,9	1,44	32,57	2,32	151,675	0,000*
Circunferencia de cintura (cm)	81,94	6,15	93,33	8,82	108,21	7,71	49,279	0,000*
PAS (mmHg)	123,19	33,48	119,00	18,66	130,21	15,97	X 6.96	0,031 ^(a)
PAD (mmHg)	73,06	9,96	74,48	9,82	79,79	7,80	2,716	0,074
HDL-colesterol (mg/dL)	48,25	9,44	46,89	9,34	45,21	8,84	0,479	0,622
Triglicéridos (mg/dL)	84,06	28,70	118,70	62,26	164,89	76,19	X 13.1	0,001 ^(a)
Glucosa (mg/dL)	80,44	7,71	87,93	6,32	87,63	6,45	7,096	0,002*
Insulina (μIU/mL)	11,83	2,76	15,27	4,07	17,48	5,71	7,259	0,002*
Adiponectina (μg/mL)	2,62	0,42	2,25	0,58	2,16	0,51	3,663	0,032*
HOMA -IR	2,33	0,52	3,34	1,02	3,77	1,23	9,359	0,000*
TG/HDL-c	1,81	0,75	2,65	1,52	3,74	1,73	7,885	0,001*

c: TG/HDL-c: Triglicéridos/ HDL-colesterol

Valores expresados en promedio ± DE Prueba de ANOVA entre los grupos

(a) Chi cuadrado X² de la Prueba de Kruskal Wallis de más de dos muestras independientes para PAS y Triglicéridos.

*p < 0,05 estadísticamente significativo

Tabla V. Correlación entre la concentración sérica de adiponectina y otras variables de los individuos en estudio. (n=62)

Variables	ADIPONECTINA (μg/mL)	
	Correlación de Pearson	
	(r)	p
Edad(años)	-0,339	0,007*
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	-0,310	0,014*
Circunferencia de cintura (cm)	-0,354	0,005*
Presión arterial sistólica (mmHg)	-0,187	0,146
Presión arterial diastólica (mmHg)	-0,318	0,012*
HDL-colesterol (mg/dL)	0,056	0,665
Triglicéridos (mg/dL)	-0,335	0,008*
Glucosa sérica (mg/dL)	-0,186	0,147
Insulina sérica (μIU/mL)	-0,244	0,056
HOMA -IR	-0,258	0,043*
Triglicéridos/HDL-colesterol	-0,340	0,007*

*p < 0,05 estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

La obesidad ha mostrado en forma global un gran incremento en los últimos años, reconociéndose como un problema de salud pública³⁰. En obesos, el exceso de grasa depositado en los tejidos

periféricos lleva a RI, que puede conducir a intolerancia a la glucosa y posteriormente a diabetes tipo 2³¹. La RI es un factor clave para el desarrollo de SM el cual puede conllevar a enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2³. La

OMS para el año 2005, estimó que más de 220 millones de personas en el mundo entero padecían de diabetes y alrededor de 1,1 millones murieron como consecuencia de este trastorno metabólico, asimismo, se ha proyectado que la mortalidad por diabetes se duplicará entre los años 2005-2030. La obesidad, el SM y la RI están profundamente relacionados con el desarrollo de cardiopatía isquémica y diabetes tipo 2, que constituyen la principal causa de morbimortalidad tanto en Canarias como en Venezuela³².

La adiponectina es una molécula sintetizada y secretada por el tejido adiposo que puede influir sobre el riesgo cardiovascular³³. Una gran diversidad de condiciones fisiológicas y fisiopatológicas pueden afectar los niveles séricos de adiponectina³⁴. La hipoadiponectinemia se ha asociado a variaciones genéticas (polimorfismos del gen de la adiponectina)³⁵⁻³⁸, factores hormonales (efecto de la testosterona)¹⁸, consumo de una dieta rica en carbohidratos³⁹ y diversos estados fisiopatológicos tales como obesidad^{40,41}, insulinoresistencia^{41,42}, diabetes tipo 2^{41,43-46}, SM^{47,48}, dislipidemia⁴⁹, enfermedad cardiovascular^{50,51}, hipertensión arterial^{52,53} y estrés oxidativo⁵⁴.

En la presente investigación la totalidad de la muestra, presentó niveles bajos de adiponectina (inferiores a 3,4 µg/mL), lo cual sugiere un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas concentraciones podrían ser explicadas por el hecho de que 74,2% de los sujetos estudiados presentaban obesidad y sobrepeso. Además, 32,3% tenían SM, 61,3% insulinoresistencia y 38,7% una edad entre 50-83 años, lo cual provoca un mayor estrés oxidativo¹⁹. Es importante considerar también la posibilidad de que factores genéticos, étnicos²⁰ o dietéticos³⁹ podrían explicar dicho hallazgo.

La insulinoresistencia juega un papel clave en la fisiopatología del SM, postulándose como causa subyacente del mismo⁵⁵. En este estudio se evidenciaron concentraciones séricas significativamente más altas de insulina en los sujetos con SM. Además, esta población exhibió mayores valores de HOMA-IR e índice

triglicéridos/HDL-C en comparación con los sujetos sin SM. Estos resultados coinciden con otras investigaciones que demuestran que el SM incrementa el riesgo de RI⁵⁶⁻⁶¹.

De la misma manera, en este estudio se demostró una fuerte asociación entre obesidad y RI. La malnutrición por exceso constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes tipo 2, la cual se asocia con una elevada morbimortalidad por enfermedad cardiovascular⁶¹; asimismo, la obesidad se considera un estado de RI per se⁶² y constituye un componente del SM^{63, 64}.

En nuestro estudio, los obesos presentaron menores niveles de adiponectina en comparación con los normopeso. En China, Wang y col. reportaron niveles similares de adiponectina, a pesar de las diferencias en IMC, lo cual parece indicar que otras variables independientes de la obesidad pueden influir sobre los niveles circulantes de adiponectina⁶⁵.

Por otra parte, la adiponectina mostró una correlación negativa con la edad, la circunferencia de cintura y los niveles de triglicéridos en los sujetos estudiados; de manera similar Wang y col. encontraron una asociación negativa entre los niveles de adiponectina y el SM⁶⁵.

De los criterios de ATP III para el diagnóstico de SM, la circunferencia de cintura y los triglicéridos son considerados los mejores indicadores de RI y adiposidad visceral en individuos normoglucémicos⁵⁷. En esta muestra, la concentración sérica de adiponectina mostró una correlación inversa con el IMC. Al respecto, los estudios *in vitro* han demostrado que la grasa visceral inhibe la secreción de adiponectina por parte del tejido adiposo subcutáneo, lo cual sugiere que el adipocito visceral puede secretar algún factor inhibidor de la síntesis o la secreción de adiponectina⁶⁶.

Por otra parte, se demostró una correlación inversa entre adiponectina y presión arterial diastólica, lo cual indica que esta molécula contribuye a la modulación de la presión arterial,

como lo evidencian algunos experimentos *in vitro* e *in vivo*^{67,68}. Los niveles de adiponectina también se encuentran disminuidos en personas con hipertensión arterial, independientemente de la presencia de RI⁶⁹. Los individuos con niveles bajos de adiponectina presentan una menor vasodilatación dependiente del endotelio, lo que podría explicar uno de los mecanismos implicados en la hipertensión arterial asociada a la obesidad central⁵².

Asimismo, los niveles de adiponectina presentaron una correlación inversa con los indicadores de RI (HOMA-IR e índice triglicéridos/HDL-C), lo cual coincide con otros estudios que han demostrado menores concentraciones séricas de adiponectina en individuos con RI^{41,42}. De igual manera, se ha reportado la asociación de bajos niveles de adiponectina con una mayor incidencia de diabetes tipo 2^{41, 43-46,70}.

Cabe mencionar, que la debilidad principal de esta investigación consiste en el pequeño tamaño de la muestra; mientras que su mérito principal versa en que se trata de un estudio metodológicamente sistemático de una población poco estudiada como lo es la canario-venezolana.

En resumen, en esta investigación se encontró hipoadiponectinemia en toda la muestra, sin variaciones dependientes del sexo, lo cual indica alto riesgo cardiovascular. La hipoadiponectinemia fue más acentuada en los individuos de mayor edad, así como en aquellos con SM, obesidad (general y abdominal), insulinoresistencia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial diastólica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speakman J. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004; 134:2090-2105.
2. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, Grundy SM, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012; 308:1150-1159.
3. Grundy SM, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
4. Cabrera A, Domínguez S, Almeida D, Brito B, del Castillo JC, González A, Aguirre-Jaime A, Rodríguez M. Short Report: Epidemiology Impaired fasting glucose, ancestry and waist-to-height ratio: main predictors of incident diagnosed diabetes in the Canary Islands. *Diabet Med* 2012; 29:399-403.
5. Cabrera A, Rodríguez M, González D, Domínguez S, Aguirre A, Brito B. Presentación de la Cohorte "CDC de Canarias". Objetivos, Diseño y Resultados Preliminares. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82:519-534.
6. Grau R, Elosua R, Cabrera De León A, Guebbe M, Baena J, Vega T, Javier F, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugat J. Cardiovascular Risk Factors in Spain in the First Decade of the 21st Century, a Pooled Analysis With Individual Data From 11 Population-Based Studies: the DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:295-304.
7. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmón G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in white, black, ameridian and mixed hispanics in Zulia state, Venezuela. *Diab Res Clin Pract* 2005; 69:63-77.
8. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet C, Vinueza R, Torres M, Hernández R, Wilson E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8:52-60.
9. Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E, CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. CARMELA Study Investigators. *Am J Med* 2008; 121:58-65.

10. Viso M, Rodríguez Z, Loreto N, Fernández Y, Callegari C, Nicita G, González J, Cabrera A, Reigosa A. Riesgo cardiovascular: valoración inicial de la cohorte "CDC de Canarias en Venezuela". *Invest Clin* 2011; 52:323-333.
11. Zeyda M, Stulnig TM Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009; 55:379-86.
12. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8:7-46.
13. Domínguez R, Carlos. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Endocrinol Nutr* 2007; 15:149-155.
14. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: Una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioq Clín Latinoam* 2008; 42:17-33.
15. Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Protective role of adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2012 Nov 1;19:5459-66.
16. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-737.
17. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7:941-946.
18. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani, H Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51:2734-2741.
19. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:114-118.
20. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-1935.
21. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría; 2001.
22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
23. OMS World Health Organization. Obesity and overweight. 2003. [citado Octubre 15, 2009] disponible en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
24. Formerly LAB SCIENTIFIC, INC, 2010. Miami, FL 33166. www.allscience.co.
25. DRG Instruments, GmbH, a Division of DRG International Inc. Alemania; 2008.
26. (AdipoGen, Manual Adiponectin (human) ELISA kit. Cat. No. AG-45^a-0001EK-KI01).
27. Krakoff, J. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26:1745-1751.
28. Consenso nacional de diabetes tipo 2. Venezuela 2003; [citado: 15 nov 2009]; disponible en: www.svem.org.ve/pdf/Consenso.pdf.

29. Hernández M. Epidemiología, diseño y análisis de estudios. Editorial Mexicana Panamericana S.A. 2009.
30. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331: 166-174.
31. Lenhard, James M. Lipogenic enzymes as therapeutic targets for obesity and diabetes. *Current Pharmaceutical Design* 2011, 17, 325-331.
32. Morbimortalidad de Canarias y Venezuela. Venezuela 2003; [citado: Mayo 12, 2010]; disponible en: www.cdcdcanarias.org.
33. Luo R, Xiao-ping, Zhao Y. Serum resistin and adiponectin concentrations in patients with overweight and obesity. *J Med Colleg PLA* 2007; 22:160-164.
34. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-1792.
35. Waki H. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278:40352-40363.
36. Vasseur F. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2607-2614.
37. Kondo H. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51:2325-2328.
38. Stumvoll M. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:37-41.
39. Pischon T. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:780-786.
40. Arita Y. Paradoxical decrease of adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
41. Yatagai T. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52:1274-1278.
42. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta. Adiponectin, an adipocyte derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:87-90.
43. Lindsay R.S. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360:57-58.
44. Daimon M. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; 26:2015-2020.
45. Snehalatha C. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003; 26:3226-3229.
46. Spranger J. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361:226-228.
47. Ryo M. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68:975-981.
48. Lima M, Francisco J, Marín A, Romero E. Adiponectina y sus efectos pleiotrópicos en el sistema cardiovascular. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2009; 7: 3-9.
49. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:871-6.
50. Pischon T. Plasma adiponectin level and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-1737.
51. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

- 2003; 23:85-9.
52. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H. Association of hypo adiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-234.
53. Adamczak, M. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:72-75.
54. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761.
55. Hanley A, Karter A, Festa A, D'Agostino R, Wagenknecht L, Savage P, Tracy RP, Saad MF, Haffner S; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51:2642-2647.
56. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Diabetes* 2005; 54: 3252-3257.
57. Cheal K, Abassi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G, Ford E. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:1195-1200.
58. Carr D, Utzschneider K, Hull R, Kodama K, Retzlaff B, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087-2094.
59. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins A, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27:978-983.
60. Saely C, Aczel S, Marte T, Langer P, Guenter H, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular risk in diabetic and non diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5698- 5703.
61. Hanley A, Wagenknecht L, D'Agostino R, Zinman B, Haffner S. Identification of subjects with insulin resistance and β -cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; 52:2740-274.
62. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100:1166-1173.
63. Geloneze B, Pereira JA, Pareja JC, Lima MM, Lazarin MA, Souza IC, Tambascia MA, Chaim E, Muscelli E. Overcoming metabolic syndrome in severe obesity: adiponectin as a marker of insulin sensitivity and HDL-cholesterol improvements after gastric bypass. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 293-300.
64. Geloneze B, Tambascia M, Pareja J, Repetto E, Magna L. The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2001; 9:763-769.
65. Wang J, Li H, Franco OH, Yu Z, Liu Y, Lin X. Adiponectin and metabolic syndrome in middle-aged and elderly chinese. *Obesity* 2008; 16: 172-178.
66. Halleux CM. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102-1107.
67. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-2476
68. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277:37487-91.
69. Iwashima Y. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318-1323.
70. Duncan, B.B. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53:2473-2478.

TRABAJOS ESPECIALES

MANEJO DE LA PUBERTAD PRECOZ.

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

Jueida Azkoul, Yanire Mejía, Marisol Meza, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(2): 87-94

RESUMEN

La pubertad precoz (PP) se caracteriza por la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, generalmente se acompaña de aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética. Se clasifica en Pubertad Precoz Central (PPC) en cuyo caso existe activación completa del eje hipotálamo hipófisis gonadal (EHHG), Pubertad Precoz Periférica (PPP), aquella resultado de la exposición a esteroides sexuales, independiente de gonadotropinas, y la denominada Pubertad Precoz Combinada o Mixta, cuando la maduración del eje hipotálamo hipófisis se produce tras el estímulo de una PP de causa periférica, produciendo secundariamente una PPC. La más frecuente es la PPC, y en las niñas la etiología es idiopática en el 90% de los casos, a diferencia de los niños en quienes la causa es principalmente orgánica. En este artículo se hacen consideraciones sobre las diferentes estrategias de diagnóstico y tratamiento de la PP y se presenta el protocolo del Servicio de Endocrinología del IAHULA, Mérida, Venezuela.

Palabras clave: Pubertad precoz, análogos de GnRH.

ABSTRACT

Precocious puberty (PP) is characterized by the appearance of secondary sexual characteristics before 8 years old in girls and 9 in boys, usually accompanied by acceleration of growth velocity and skeletal maturation. The PP is classified in Central Precocious Puberty (CPP) in which case there is full activation of the hypothalamic pituitary gonadal axis (HHGA), Peripheral Precocious Puberty (PPP), that result from exposure to sex steroids, gonadotropin-independent, and Combined or Mixed Precocious Puberty, when the maturation of the hypothalamic pituitary axis occurs after a peripheral cause of PP, that secondarily produce a CPP. The most common is the CPP; the etiology in girls is idiopathic in 90% of cases, unlike boys in whom the cause is mainly organic. In this paper, considerations about the different strategies for diagnosis and treatment of PP are made, and the protocol of the Endocrinology Unit, IAHULA, Mérida, Venezuela is presented.

Key words: precocious puberty, GnRH analogues.

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, que se acompaña de aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea¹⁻⁴. La PP puede afectar los dos géneros y usualmente se caracteriza por aparición de desarrollo mamario en niñas y volumen testicular mayor a 4 ml en niños (Tanner estadio 2)^{5,6}. En condiciones normales, el inicio de la pubertad se produce a una edad apropiada, debido a la actividad coordinada de las neuronas hipotalámicas y la consecuente secreción de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), la cual estimula la producción hipofisaria de gonadotropinas que finalmente actúan sobre la gónada para la producción de esteroides sexuales⁵.

En vista de que la aparición precoz de caracteres sexuales secundarios es un motivo de consulta frecuente, nuestra Unidad de Endocrinología realizó la guía que presentamos a continuación, basándonos en la revisión de las propuestas y consensos de las diferentes asociaciones internacionales, así como en los lineamientos propios de nuestra unidad, acordes a nuestras necesidades y limitaciones, con la finalidad de unificar criterios y pautas en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

ETIOPATOGENIA

Desde un punto de vista fisiopatológico, la PP puede clasificarse en:

1- Pubertad Precoz Central (PPC): es aquella de-

Artículo recibido en: Marzo 2013 . Aceptado para publicación en: Mayo 2013.

Dirigir correspondencia a: Jueida Azkoul; Email: jazkoul@yahoo.com

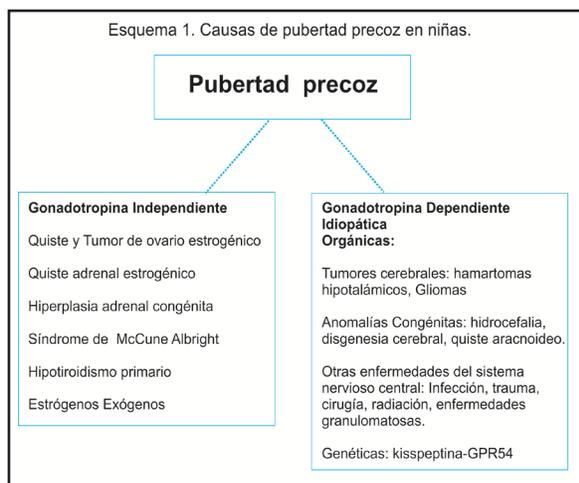
pendiente de la activación completa del eje hipotálamo hipofiso gonadal (EHHG), esto es, dependiente de gonadotropinas⁴.

2- Pubertad Precoz Periférica (PPP): es aquella que resulta de la exposición a esteroides sexuales, sean éstos de origen gonadal o no, independiente de gonadotropinas, la cual puede ser isosexual o heterosexual⁴.

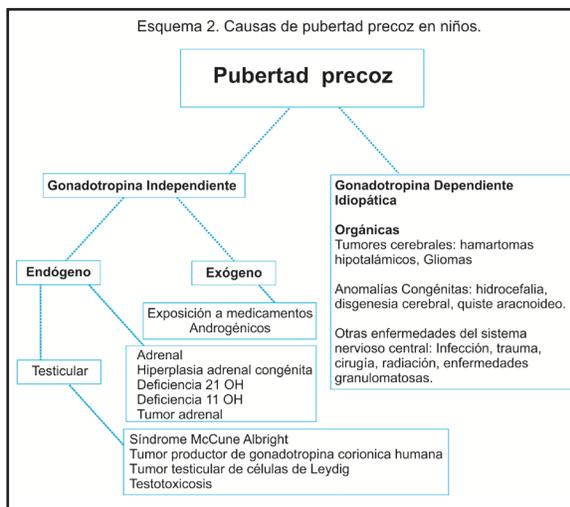
3- Pubertad Precoz Combinada o Mixta: se denomina así, cuando la maduración del eje hipotálamo hipofisario se produce tras el estímulo de cualquier PP de causa periférica, produciendo secundariamente una PPC⁷.

Existe una situación límite que se define como “pubertad adelantada o temprana” en la cual el desarrollo puberal se inicia alrededor de los ocho años en niñas y los nueve en niños. Este cuadro, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales si su progresión puberal es muy rápida, en cuyo caso, el manejo terapéutico es semejante a la PPC².

Se describe que la PPC es más frecuente en niñas, con una incidencia de 1-8 casos por 10.000/año, mientras que en los varones es de 1-2 casos por 10.000/año⁸. En relación a su etiología, en las niñas, el 90% es idiopática a diferencia de los niños en quienes la causa es orgánica en la mayoría de los casos⁹. En los esquemas 1 y 2 se detallan las causas de PPC y PPP.



Modificado de la referencia 9



Modificado de la referencia 9

Existen variantes del desarrollo puberal, tales como la telarquia prematura aislada en las niñas, que se caracteriza por desarrollo mamario uni o bilateral antes de los 8 años de edad, sin evidencia de otros signos de PP (aceleración del crecimiento, edad ósea incrementada o aparición de vello púbico y/o axilar). Es una entidad relativamente frecuente, con una incidencia de hasta 21,2 casos por 100.000 niñas/año. Aparece antes de los 2 años de edad y tiende a la regresión espontánea entre los 6 meses a 6 años de edad. El segundo pico de presentación es entre los 5 y 7 años de edad, pudiendo progresar a un cuadro clínico de PPC¹. Aunque su etiología es desconocida, algunos autores han planteado como causa el aumento de la sensibilidad a los estrógenos circulantes, la secreción transitoria de estrógenos por los folículos ováricos, el aumento de los estrógenos de origen suprarrenal y la activación transitoria del EHHG con aumento de la secreción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH). Se debe pesquisar la presencia de los llamados “disruptores endocrinos” o de contaminantes ambientales como el consumo de soja, exposición a derivados de lavanda o cremas con fitoestrogenos¹⁰.

Otra variante del desarrollo puberal, es la menarquia prematura aislada, proceso de sangrado vaginal aislado o periódico en niñas con edades comprendidas entre 1 y 9 años, sin acompañarse de otros signos de desarrollo sexual secundario. Puede ser la primera manifestación de PPP la cual debe descartarse. En caso de sangrado vaginal

aislado, puede ser debido a procesos tumorales vaginales o uterinos, enfermedad inflamatoria pélvica, cuerpo extraño en vagina, abuso sexual y exposición a estrógenos exógenos^{1,2}. Finalmente, se describe la adrenarquia o pubarquia prematura aislada, como una condición autolimitada caracterizada por la aparición de vello púbico y ocasionalmente axilar con olor apocrino y/o acné antes de los 8 años en la niña y 9 años en el niño, sin otras manifestaciones propias de la pubertad. Puede coincidir con un aumento de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea en forma transitoria, que no compromete la talla final. Es más común en niñas que en niños así como en grupos raciales afrocaribeños. Con frecuencia se debe descartar la hiperplasia adrenal congénita de manifestación tardía y, al igual que las variantes anteriores, se requiere seguimiento, más no tratamiento específico¹⁰⁻¹³.

DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ

La aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños junto con la aceleración de la velocidad de crecimiento debe plantear la sospecha de un cuadro clínico de pubertad precoz. Para ello, es preciso realizar una anamnesis meticulosa, junto a un examen físico detallado y solicitar posteriormente las pruebas complementarias que nos puedan orientar al diagnóstico⁸. La anamnesis deberá recoger antecedentes familiares incluyendo: edad de la menarquia materna y del estirón puberal en el padre, historia familiar de pubertad precoz, hirsutismo, esterilidad, facomatosis, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal y ovario poliquístico. Además, antecedentes personales tales como: peso y talla al nacimiento, antecedentes patológicos (infecciones o traumatismos en sistema nervioso central, medicación hormonal y otros tratamientos recibidos)^{14,15}. Es necesario detallar la edad de inicio y aparición cronológica de los caracteres sexuales secundarios, en vista de que la PPP es de aparición abrupta y los signos y síntomas no siguen el orden cronológico propio de la pubertad normal (el sangrado vaginal puede ser la primera manifestación clínica), a diferencia de la PPC, en donde casi siempre estas características clínicas respetan la misma secuencia de

aparición de una pubertad fisiológica (telarquia, pubarquia, menarquia). Además, es importante investigar la existencia o no de aceleración de la velocidad de crecimiento y síntomas asociados a hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos o alteraciones visuales)¹. Ante cualquier paciente con sospecha de PP es preciso realizar examen físico con énfasis en las medidas antropométricas que incluyan peso, talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal, ubicando a cada uno de estos en sus respectivos percentiles. Además, determinar brazada y relación de los distintos segmentos corporales, así como, la presencia de acné, olor apocrino, cabello oleoso, vello corporal, manchas café con leche, acantosis y estrías. Se debe realizar evaluación cardiovascular que incluya el registro de presión arterial y frecuencia cardíaca. Seguidamente realizar palpación de la tiroides, palpación abdominal en la búsqueda de tumores suprarrenales, hepáticos u ováricos y una adecuada exploración genital con descripción detallada del estadio puberal según Tanner (fig. 1A y 1B)^{1,8,15}.

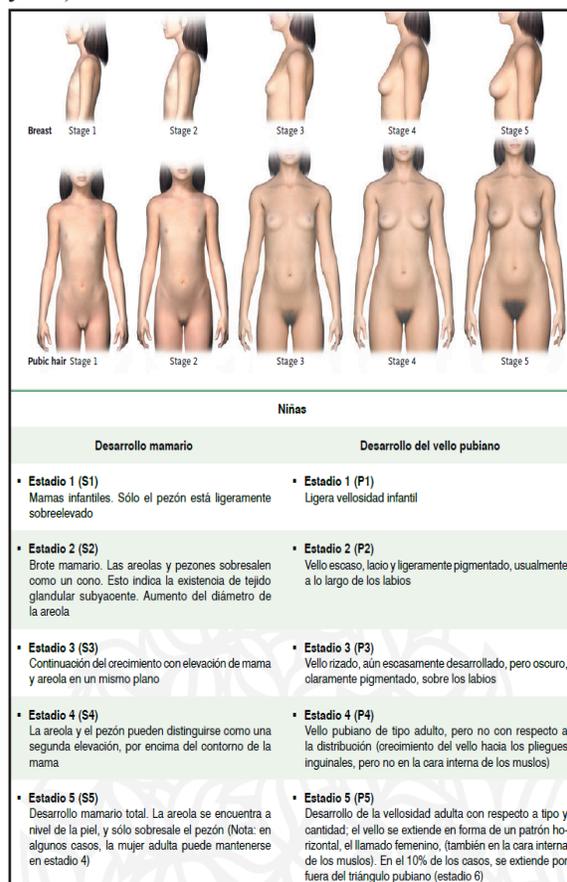


Fig. 1A Estadios de Tanner en las niñas. Modificado de las referencias 6 y 15



Fig. 1B Estadios de Tanner en los niños. Modificado de las referencias 6 y 15

La maduración ósea se incluirá en la primera valoración del paciente y a intervalos de 10 a 12 meses en su seguimiento. Un avance > 2 desviaciones estándar en la edad ósea discrimina la PPC de las variantes normales, que nunca tienen más de 1 ó 1,5 desviaciones estándar de adelanto respecto a la edad cronológica. Sin embargo, al principio de su evolución, la PP puede cursar con adelanto de edad ósea menor de 2 desviaciones estándar⁸. El cálculo de la edad ósea se realiza mediante radiografía de mano y muñeca izquierda, usualmente por comparación utilizando el atlas de Greulich y Pyle o, en nuestro caso, el atlas venezolano. Es necesario el cálculo de la predicción de talla final mediante el método de Bayley y Pinneau, para decisiones terapéuticas futuras y el seguimiento del paciente^{1,8,13}.

La ecografía pélvica permite evaluar las dimensiones ováricas y uterinas, la relación cuerpo-cérvix y el engrosamiento endometrial, adicionalmente, puede mostrar la presencia de masas y quistes foliculares^{8,15}. Una longitud uterina >4 cm tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100% para inicio de la pubertad, aunque

otros autores sitúan el punto de corte entre 3 y 3,6 cm^{15,16}; en nuestro servicio se usa como punto de corte una longitud uterina > 3,5 cm como sugestivo de inicio puberal. La presencia de línea endometrial refleja estímulo estrogénico con una especificidad del 100% y una sensibilidad entre 42-87%^{3,17}. Un volumen ovárico >1,5 mL tiene una sensibilidad y especificidad de 100%¹⁶ y se puede demostrar actividad ovárica; usualmente los folículos tienen un diámetro <9 mm en caso de PPC y >9 mm en PPP^{2,18}. La ecografía testicular puede detectar tumores no palpables de células de Leydig y debe ser realizado en aquellos pacientes con volumen testicular asimétrico muy acentuado o cuando se sospeche de pubertad precoz periférica^{6,15}.

Dentro de las pruebas paraclínicas, el test de estimulación con GnRH continúa siendo en la actualidad la herramienta de mayor valor para el diagnóstico de PPC; esta prueba se basa en la capacidad de la hipófisis para responder a la estimulación con GnRH, produciendo LH y FSH. Se administra esta hormona por vía intravenosa a una dosis de 100 µg/m²sc^{8,14-17} ó 2,5 µg/kg¹⁵ con determinación de LH y FSH basal, a los 30 y 60 minutos. Existe controversia sobre del punto de corte del pico de LH a partir del cual considerar la existencia de PPC; distintos trabajos han mostrado umbrales entre 3,3 y 15 U/L, esta variabilidad puede estar mediada por factores raciales, diferencias en el tamaño muestral y el método utilizado. Cambios en el punto de corte del pico de LH condicionan cambios en la sensibilidad y especificidad de la prueba; por ello, se admiten internacionalmente como puntos de corte valores que se sitúan entre 5 y 10 U/L⁸. En nuestro servicio utilizamos el punto de corte de LH ≥5 U/L establecido por Kim y cols en el 2011¹⁹ debido a su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de PPC.

Cuando no se encuentre disponible la GnRH, es posible realizar la prueba con acetato de Leuprolide (análogo acuoso de GnRH) cuya presentación comercial es en ampollas de 2,8 ml que proporcionan 5 mg/mL. Esta prueba consiste en administrar el análogo por vía subcutánea a dosis de 20 µg/kg (máximo 500 µg) realizando una determinación de LH y FSH, basal y a las 2 horas,

considerándose positivo para PPC un valor de LH $> 9,7$ U/L⁸. Alternativamente se puede medir LH a los 120 minutos luego de la administración de un análogo de GnRH de depósito (3,75 mg intramuscular), una concentración de LH >10 U/L por IFMA indica activación del eje hipotálamo hipofisario^{14,20}. En los casos de PPP los valores LH y FSH posterior al estímulo con GnRH, se encuentran suprimidos ya que no hay activación del eje HHG.

Recientemente se ha descrito de manera consistente la utilidad de la Hormona Luteinizante (LH) basal por técnicas de tercera generación para el estudio de pacientes con sospecha de PPC¹⁵. Resende y cols¹⁸, en el año 2007 establecieron como puntos de corte para diagnóstico de PPC, por método de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), concentraciones $>0,2$ U/L para las niñas y $>0,3$ U/L para los niños. En la literatura consultada los puntos de corte para LH basal varían desde $>0,1$ U/L a $>1,05$ U/L^{3,15,16,21,22}; en nuestro servicio, en un estudio retrospectivo de 5 años se revisaron 135 historias con diagnóstico de PPC donde se obtuvo un punto de corte de LH basal $> 0,7$ U/L para diagnóstico²³, por lo que se utiliza el punto de corte establecido por Brito y cols, LH >0.6 U/L¹⁴. Es frecuente que se use la relación LH/FSH como un indicador del desarrollo puberal; una relación <1 es característica de la infancia en tanto que una relación >1 es típica de la pubertad¹⁵.

De acuerdo a las diferentes etiologías de PP y la orientación del caso, se pueden solicitar otros exámenes hormonales tales como: 17 hidroxiprogesterona (17OHP), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y androstenediona para descartar una hiperplasia suprarrenal de presentación tardía¹; tirotropina (TSH) y tiroxina libre (T4L) para descartar hipotiroidismo; estradiol, testosterona, y en varones, además, la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG)^{1,6}. En general se acepta que las concentraciones séricas de estradiol tienen poca sensibilidad para el diagnóstico de pubertad precoz, sin embargo, ante una concentración de estradiol >15 pg/mL se debe descartar inicio de pubertad; de igual forma, valores >100 pg/mL sugieren la presencia de quistes o tumores ováricos asociados a PPP^{15,17}. La testosterona es de utilidad para el diagnóstico de pubertad precoz en el niño, así, valores mati-

nales superiores de 27 ng/dL sugieren activación puberal^{6,8,15}. De igual forma, la β -hCG sirve para descartar tumores ya que dicha hormona estimula la producción de testosterona por las células de Leydig pero no tiene efecto sobre el ovario²⁴.

La resonancia magnética nuclear (RNM) contrastada del SNC con énfasis en el área sellar, es una prueba obligada en los varones con pubertad precoz central y en las niñas menores de 6 años. Es poco frecuente encontrar patologías del SNC en niñas entre 7 y 8 años de edad, por tanto, se puede individualizar la necesidad de realizarla, aunque algunos autores la recomiendan siempre²¹. En caso de sospecha clínica y paraclínica de PPP, donde exista hiperproducción gonadal o suprarrenal de esteroides sexuales, está indicada la realización de ecografía y/o tomografía abdominal para el descarte de lesiones en estos órganos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PPC debe estar encaminado a solucionar la causa que provoca la activación precoz del eje HHG e inhibir la secreción secundaria de gonadotropinas². Los principales objetivos de la terapia están dirigidos a: interrumpir la maduración sexual (regresión o estabilización de caracteres sexuales) hasta la edad normal de inicio puberal, suprimir la aceleración de la maduración esquelética y preservar el potencial de crecimiento estatural para evitar talla baja final. Los beneficios secundarios del tratamiento incluyen prevenir el impacto emocional en los niños, aliviar la ansiedad de los padres, retardar el comienzo de la actividad sexual, prevenir embarazos, reducir el riesgo de abuso sexual y disminuir el riesgo de cáncer de mama asociado a menarquia precoz^{14,17}.

En caso de PPC la terapia médica utilizada consiste en el empleo de análogos de GnRH. Estos fármacos producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias, que conlleva a una desensibilización de las mismas y en consecuencia a una disminución en la secreción de LH y en menor medida de FSH⁸. Es claro el efecto beneficioso de los análogos de GnRH sobre la talla adulta en niñas con PPC, sin embargo, se ha demostrado que este beneficio es mayor con

el inicio temprano del tratamiento (ganancia media de 9 a 10 cm en la talla final frente 4 a 5 cm con inicio tardío). Este hecho no es extrapolable a varones, ya que existen pocos datos de talla final⁸, pero en general, aunque se mejora el pronóstico de la misma, suele ubicarse por debajo del potencial genético²⁵. Los criterios para el tratamiento de la PPC con análogos de GnRH incluyen: EO avanzada en más de 2 años, predicción de talla adulta

inferior a 155 cm o con deterioro progresivo en más de 5 cm por debajo de su potencial genético, rápida progresión de la pubertad y una talla baja¹⁶.

Los casos de pubertad adelantada o temprana deben evaluarse individualmente para determinar el beneficio de este tratamiento. En la tabla I se detallan los diferentes análogos disponibles en el mercado.

Tabla I. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas.

	Actuación Rápida	Forma depot mensual	Forma depot trimestral	Implante para 12 meses
Frecuencia Administración	2 - 4 veces/día (intranasal) 1 vez/día (subcutánea)	cada 28 días	Cada 90 días	Una vez al año
Pico de Concentraciones séricas	10 - 45 min	4 horas	4 - 8 horas	1 mes
Inicio de acción	2 - 4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia muy estudiadas	Menos inyecciones y mayor cumplimiento	No necesita inyecciones
Desventajas	Múltiples inyecciones diarias que complican el cumplimiento	Inyección dolorosa Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico para la instalación y retirada del dispositivo
Tipos y dosis	Nafarelina nasal (800µg/12 h) Buserelina nasal (40µg/kg/día) Buserelina sc (1200-1800µg/día) Leuprolida sc (50µg/kg/día) Desloreline sc (4-8 µg/kg/día) Histrelina sc (8-10 µg/kg/día) Triptorelina sc (20-40 µg/kg/día)	Goserelina im 3,6 mg Leuprolida im 3,75 mg Triptorelina im 3-3,75 mg	Leuprolida im 11,25 mg Triptorelina im 11,25 mg	Histerelina en implante anual de 50 mg

Tomado de la referencia 8

En la actualidad se usan exclusivamente las formas de depósito para inyección intramuscular (ampolla 3,75 mg/2cc cada 28 días y ampolla de 11,25 mg/2cc cada 3 meses). La dosis media eficaz de Triptorelina es de 100 µg/kg cada 28 días^{2,16,25}, el Leuprolide es menos potente, necesi-tándose dosis comprendidas entre 150-200 µg/kg cada 28 días^{16,25}.

Debido a que las causas de PPP son independientes del eje HHG, el tratamiento con análogos de GnRH es ineficaz²⁶. Se procederá a resolver la causa subyacente (tumores, quistes, hipotiroidismo, hiperplasia adrenal, esteroides exógenos). En la tabla II se mencionan algunos de los medicamentos disponibles para el tratamiento de PPP, su mecanismo de acción, dosis y presentación.

Tabla II. Medicamentos para el tratamiento de la Pubertad Precoz Periférica.

	Mecanismo de acción	Dosis habituales	Intervalo de dosis(h)/presentación (mg)
Ketoconazol	Inhibidor enzima p450 Antiandrógeno débil	15-20 mg/kg/día	8/200
Espironolactona		2-5 mg/kg/día	12/100
Acetato de medroxiprogesterona	Progestágeno con acción antiandrogénica	1 amp 70 mg/m2/día	75-150/ mensual 24/50
Ciproterona			
Testolactona	Inhibidor de aromatasa de primera generación	20-40 mg/kg/día	6/50
Anastrozol	Inhibidor de aromatasa de tercera generación	1 mg/día	24/1
Letrozol	Inhibidor de aromatasa de tercera generación	2,5 mg/día	24/2,5
Tamoxifeno	Bloqueante del receptor de estrógenos	20 mg/día	24/20Mensual/presentación

Tomado de la referencia 1

El seguimiento requiere una valoración conjunta de los diferentes parámetros clínicos, hormonales, radiológicos y ecográficos. La efectividad del tratamiento se evalúa mediante la observación de la detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios²⁷, disminución de la velocidad de crecimiento a valores pre-puberales y desaceleración de la maduración esquelética. Desde el punto de vista paraclínico se recomienda la realización de la prueba de estimulación con GnRH²⁷ a los tres meses de iniciado el análogo y posteriormente cada 6-12 meses, tomando como supresión adecuada del eje un valor de $LH \leq 2$ U/L. Sin embargo, algunos autores, en vista del alto costo y la escasa disponibilidad de la ampolla de GnRH, sugieren la posibilidad de evaluar la supresión del eje mediante la determinación de LH 2 horas posterior al cumplimiento de la dosis del análogo de depósito¹⁴, utilizando el mismo punto de corte.

El estadio de Tanner y la velocidad de crecimiento deben ser evaluados cada 3 a 6 meses³. La edad ósea debe monitorizarse cada 12 meses posterior al inicio del tratamiento con análogos del GnRH y es un parámetro de ayuda para definir el fin del tratamiento¹⁵. El tratamiento se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para dejar evolucionar la pubertad. La edad ósea de 12 años en las niñas y de 13 años en los varones se ha considerado un buen indicador para decidir la suspensión del tratamiento^{16,17,27,28}.

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

Yajaira Zerpa, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Roald Gómez-Pérez, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Marcos M. Lima-Martínez, Yorgi Rincón, Víctor Gil, Magda Luna, José Zerpa, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Yubriangel Reyes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76:229.e1-229.e10.
2. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc Diagn Ter Pediatr, Asoc española de pediatría (AEP)* 2011;1:193-204
3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123:e752-e762.
4. Alonso G. Cinco preguntas que debe responderse el pediatra ante un niño con pubertad precoz. *Pediatría Práctica de bolsillo* 2009;2:1-3.
5. Hernández M. Pubertad precoz. *Rev Mex Reprod* 2011;4:3-9
6. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-377.
7. Martínez J, Sanz V. Pubertad precoz y pubertad retrasada. *Pediatr Integral* 2007; XI: 515-530.
8. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: Aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:336.e1-e13
9. Bajpai A, Menon P. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Sup3):S172-179
10. Sepúlveda C, Mericq V. Mecanismo reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22: 27-38.
11. Traggiau C, Stanhop R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:41-56.
12. Licha M. Enfoque práctico de la pubarquía precoz. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4: 14-21.
13. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad Precoz. *An Pediatric Contin* 2006;4:79-87
14. Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonça B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:18-31
15. Jaramillo C, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro J. Pruebas dinámicas en Endocrinología Pediátrica: Pubertad Precoz Central. *Med Lab* 2009;15:311-327.
16. Yturriaga R, Gastelu L, Lara E. Pubertad Precoz Central. En: Dieguez C, Yturriaga R. *Pubertad*. 2da Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España; 2006:53-71.
17. García H, Youlton R, Burrows R, Catanni A. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev Méd Chile* 2003;131:95-110

18. Styne D, Grumbach M. Pubertad: Ontogenia, neuroendocrinología, fisiología y trastornos. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Williams. Tratado de Endocrinología. España 2009. 11va edición. Capítulo 24. p.
19. Kim HK, Jung S, Yeon J, Mi E, Jae H, Jong C. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med* 2011;31:244-249.
20. Brito V, Latronico A, Arnhold P, Mendonca B. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4338-4342.
21. Molina T. Desarrollo Puberal normal. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11:127-142.
22. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal, Haim A and Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 295-299.
23. Uzcátegui L, Briceño Y, Paoli M, Dávila D. Utilidad del valor basal de la hormona luteinizante en el diagnóstico de pubertad precoz central. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10: 107.
24. Sanchez J, Gómez E, Gallego E, Lledo G. Protocolo diagnóstico de la pubertad precoz. *Medicine* 2003;8;6294-6297.
25. Chirinos J, Briceño Y, Camacho N, Paoli M. Pubertad precoz mixta secundaria al diagnóstico tardío de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2008;6:31-35.
26. López-Cantín L. Pubertad Precoz Periférica. En: Dieguez C, Yturriaga R. Pubertad. 2da Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España; 2006:73-84.
27. Vela A, Martul P, Rica I, Aguayo A. Pubertad precoz. *Endocrinol Nutr* 2007;54:259-264.
28. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno MD. Pubertad precoz. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2002. p. 719-41.

GUÍA PRÁCTICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
Yajaira Zerpa, Maria A. Vergel, Jueida Azkoul, Victor Gil, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(2): 95-101

RESUMEN

La prevalencia del nódulo tiroideo en la población general es de 2 a 7% por palpación y de 19 a 76% por ultrasonido. Su incidencia es más alta con la edad, en personas provenientes de áreas con deficiencia de yodo, en mujeres, y después de exposición a radiación. La importancia del estudio del nódulo tiroideo radica en la necesidad de excluir cáncer, por lo cual, todo nódulo tiroideo >1cm debe ser evaluado. Los nódulos <1cm serán sospechosos cuando se encuentren asociados a factores de riesgo y en presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad. La clasificación TIRADS, basada en la ecogenicidad, calcificaciones, vascularización y estructura del nódulo por Ultrasonido Tiroideo (US), se usa para definir a cuales nódulos se les debe realizar la punción y aspiración con aguja fina (PAAF) para obtener citología diagnóstica. La evaluación citológica por PAAF, se considera en la actualidad el mejor método para distinguir entre nódulo tiroideo benigno y maligno. El tratamiento para los nódulos con resultado citológico benigno es el seguimiento clínico y ultrasonográfico, debiéndose repetir PAAF si existe aumento del tamaño del nódulo. En nódulos con PAAF maligna la conducta siempre será quirúrgica y se recomienda la tiroidectomía total en todos los casos. Se presenta el protocolo del Servicio de Endocrinología del IAHULA para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo.

Palabras clave: Nódulo tiroideo, diagnóstico y tratamiento, punción aspiración con aguja fina, TIRADS.

ABSTRACT

Prevalence of thyroid nodules found by routine medical exam is 2-7% and by ultrasound 19-76%. Their incidence increases in women, ageing, after radiation exposure and in locations of iodine deficiency. The importance of studying thyroid nodules is to exclude cancer. Therefore, all nodules >1cm must be evaluated. However, nodules <1cm will be suspicious when they are associated with risk factors or there are ultrasound findings suggestive of malignancy. The nodules classification by ultrasound (TIRADS) based on echogenicity, calcifications, irrigation and nodule structure is used to determine when to perform a fine needle aspiration biopsy (FNAB). Currently, study of cells obtained by FNAB is the best method to distinguish between benign and malignant nodules. Treatment for benign nodules is follow up by physical and ultrasound examination, and repeat FNAB if nodule size increases. Treatment for all malignant nodules is surgery, total thyroidectomy is recommended. We present the guidelines for the diagnostic and management of patients with thyroid nodules in the Endocrinology Department of IAHULA.

Key words: Thyroid nodule, ultrasound, TIRADS, fine needle aspiration biopsy.

INTRODUCCIÓN:

Los nódulos tiroideos son masas localizadas, de consistencia generalmente firme y que pueden distinguirse del resto del parénquima de la glándula tiroides. Ante todo nódulo, se plantea siempre el diagnóstico diferencial entre un proceso benigno o maligno para definir de una manera certera el tratamiento definitivo que garantice seguridad y tranquilidad para el paciente. Por tal motivo, nuestra unidad de endocrinología realizó la guía que presentamos a continuación, basándonos

en la revisión de las propuestas y consensos de las diferentes asociaciones internacionales como: la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos (AME), la Asociación Europea de Tiroides (ETA), y también se tomaron en consideración los lineamientos propios de nuestra unidad ajustados a nuestras necesidades y limitaciones, con la finalidad de unificar criterios y pautas en el diagnóstico y

Artículo recibido en: Abril 2013 . Aceptado para publicación en: Mayo 2013.

Dirigir correspondencia a: Zerpa Yajaira; Email: zerpay@hotmail.com

tratamiento de esta patología frecuente en nuestro medio.

Se conoce como nódulo tiroideo al aumento focal de volumen y consistencia, de la glándula tiroidea, que se detecta por palpación o mediante estudios de imagen, y cuyas características permiten su distinción del resto del parénquima^{1,2}. La incidencia del nódulo tiroideo es más alta con la edad, en personas provenientes de áreas con deficiencia de yodo, en mujeres, y después de exposición a radiación³. Estudios han revelado una prevalencia de nódulo tiroideo a la palpación del 3 al 7% en la población general, por ultrasonido entre un 20 a 76% y datos en autopsia reportan una prevalencia del 8 al 65%^{1,3-6}. En Venezuela,

Figuroa y cols en el año 2001, registraron un 13% de patología nodular por técnica palpatoria en población asintomática con ingesta suficiente de yodo en la dieta, mientras que este porcentaje alcanzó un 22% cuando se usó la ecografía como método diagnóstico⁶. Las causas de nódulo tiroideo benignas o malignas más comunes se enumeran en la tabla 1⁷⁻¹⁰. Todo nódulo tiroideo >1cm debe ser evaluado, sin embargo los nódulos <1cm serán sospechosos cuando se encuentren asociados a factores de riesgo y en presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad^{3,11-14}. La importancia del estudio del nódulo tiroideo radica en la necesidad de excluir cáncer tiroideo, el cual se presenta en un 5-10% de los casos^{11,12,15}.

Tabla I. Causas de nódulo tiroideo⁷⁻¹⁰

Causas Benignas	
	Nódulo coloide Tiroiditis de Hashimoto Quiste simple o hemorrágico Adenoma folicular Tiroiditis subaguda
Causas Malignas	
Primarias	Carcinoma derivado de células foliculares: Carcinoma papilar, folicular, anaplásico. Carcinoma derivado de células C: Carcinoma medular. Linfoma tiroideo
Secundarias	Carcinoma metastásico

Presentación Clínica

Al detectarse un nódulo tiroideo por palpación o por estudio de imágenes, se debe realizar una historia clínica y un examen físico cuidadoso enfocado especialmente en cuello, con el fin de describir las características del nódulo¹⁶. Se debe interrogar el tiempo de aparición, patrón de crecimiento, presencia de dolor, disfonía, disfagia,

disnea, adenopatías cervicales, embarazos recientes, antecedentes de radiación en cabeza y cuello, así como antecedentes familiares de cáncer de tiroides y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), todos estos, factores de riesgo de enfermedad tiroidea maligna^{7,13,15}.

En la tabla 2 se mencionan los factores asociados a malignidad.

Tabla II. Factores sugestivos de malignidad en nódulo tiroideo^{3,7}

Historia de radiación en cabeza y cuello
Historia familiar de carcinoma papilar y medular de tiroides, MEN2.
Edad < 20 o > 70 años
Sexo masculino
Adenopatías cervicales
Nódulo duro adherido a planos profundos
Crecimiento rápido del nódulo
Síntomas compresivos: disfagia, disnea
Parálisis de cuerdas vocales (disfonía)
Nódulo único \geq 4 cm

Estudios de laboratorio

La realización de exámenes como tirotopina (TSH), T4 libre (T4L) y T3 libre (T3L), dependen de la presentación clínica. En caso de valores de TSH disminuidos se deben medir T3L y T4L; si por el contrario la TSH se encuentran elevada se solicita T4L y anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Anti-TPO). La solicitud de anti-tiroglobulina (Anti-Tg) debe restringirse a aquellos casos que se sospeche tiroiditis linfocítica crónica con anti-TPO normales. La tiroglobulina no está indicada en la evaluación de nódulos tiroideos^{3,11}. Igualmente, no se recomienda la medición de calcitonina en la evaluación inicial del paciente con nódulo tiroideo¹¹, pero es obligatorio solicitarla en caso de pacientes con historia familiar de carcinoma medular de tiroides, MEN2 o feocromocitoma^{3,12,13}.

Gammagrafía Tiroidea

El gammagrama tiroideo es más costoso y menos específico que el ultrasonido en la detección de lesiones malignas. Según la ATA solo se recomienda la gammagrafía en caso de TSH suprimida para confirmar la presencia de nódulo hiperfuncionante^{1,11,12}; éstos nódulos hiperfuncionantes o calientes representan el 8% de los casos, y entre el 1-5% pueden ser

malignos^{1,4,17}. Los nódulos hipocaptantes o fríos representan el 80- 85% de los nódulos tiroideos, resultando malignos del 10-15% de los mismos^{4,17,18}. La gammagrafía tiroidea se utiliza además para descartar tejido tiroideo ectópico, bocio retroesternal o metástasis, ya que es el único estudio que permite la evaluación de la función tiroidea residual y la detección de áreas de tejido tiroideo funcionante autónomo^{1,3,19,20}.

Ultrasonido Tiroideo (US)

El ultrasonido de alta resolución (transductor de 7-15 MHz) es el método más sensible para detectar lesiones tiroideas, permite medir sus dimensiones, identificar su estructura y evaluar los cambios del parénquima^{1,3,15,19,20}. El US asociado a Doppler proporciona además información acerca del aumento de la vascularidad y la presencia de cortocircuitos arteriovenosos¹.

El US no debe ser utilizado en la población general como método de despistaje, solo está indicado como método complementario en presencia de factores de riesgo⁷. Existen características ultrasonográficas del nódulo tiroideo que se asocian a malignidad y son consideradas al momento de elegir el nódulo para la realización de la punción y aspiración con aguja fina (PAAF) (Tabla 3)^{7,20-22}.

Tabla III. Características ultrasonográficas asociadas a malignidad en nódulo tiroideo^{7,20,21}

	Sensibilidad %	Especificidad %
Hipoecogenicidad	26.1–59.1	85.8–95.0
Microcalcificaciones	26.5–87.1	43.4–94.3
Márgenes irregulares o ausencia de halo	17.4–77.5	38.9–85.0
Sólido	69.0–75.0	52.5–55.9
Vascularidad intranodular	54.3–74.2	78.6–80.8
Aumento del diámetro antero-posterior en relación al transverso	32.7	92.5

De acuerdo a estas características, se cataloga el nódulo en la clasificación TIRADS, utilizada para identificar los nódulos que deben ser evaluados por PAAF y establecer la probabilidad de malignidad.

El patrón ultrasonográfico que define riesgo de malignidad según la clasificación TIRADS se

especifica a continuación²²:

TIRADS 1: Glándula tiroidea normal.

TIRADS 2: Lesión benigna, incluye:

- Quiste coloide típico, áreas anecoicas y

manchas hiperecoicas.

- Nódulo mixto, no encapsulado con apariencia de malla, dado por áreas sólidas isoecoicas y manchas hiperecoicas.

- Nódulo mixto, no encapsulado, isoecoico, con manchas hiperecoicas y vascularizado.

TIRADS 3: Nódulo probablemente benigno, incluye:

- Nódulo hiper, iso o hipoeicoico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica, con aspecto sugestivo de tiroiditis de Hashimoto.

TIRADS 4A: Nódulo indeterminado, incluye:

- Patrón neoplásico simple, nódulo sólido o mixto hiper, iso o hipoeicoico sin calcificaciones, rodeado por fina capsula.

- Patrón de Quervain, lesión hipoeicoica con bordes mal definidos sin calcificaciones.

- Patrón neoplásico sospechoso; nódulo hiper, iso o hipoeicoico, hipervascularizado, rodeado por capsula gruesa y con calcificaciones.

TIRADS 4B: Nódulo sospechoso para malignidad, incluye:

- Nódulo sólido hipoeicoico, no encapsulado, con forma y márgenes mal definidos, vascularizado y con o sin calcificaciones.

TIRADS 5: Nódulo compatible con malignidad, incluye:

- Nódulo sólido, no encapsulado, isoecoico o hipoeicoico, hipervascularizado y con múltiples calcificaciones periféricas.

TIRADS 6: Nódulo maligno, incluye:

- Nódulo mixto, isoecoico, hipervascularizado y no encapsulado con o sin calcificaciones y sin manchas hiperecoicas, que ya han sido confirmados por biopsia previa.

En la tabla 4 se presenta la posibilidad diagnóstica y el porcentaje de frecuencia de benignidad o malignidad de la clasificación TIRADS; los nódulos TIRADS 2 no necesitan la realización de PAAF, los nódulos TIRADS 3 requieren seguimiento en el tiempo, y algunos de estos necesitarán PAAF si presentan crecimiento o factores personales o familiares asociados a malignidad. Los nódulos catalogados como sospechosos o probablemente malignos, TIRADS 4 y 5 deben ser evaluados por PAAF y generalmente son resueltos quirúrgicamente.

Tabla IV. Clasificación TIRADS²²

TIRADS 1	Glándula tiroidea normal	
TIRADS 2	Condición benigna	0% de malignidad
TIRADS 3	Nódulo probablemente benigno	< 5% de malignidad
TIRADS 4	Nódulo sospechoso	5-80% de malignidad
	TIRADS 4a	5-10% de malignidad
	TIRADS 4b	10-80% de malignidad
TIRADS 5	Nódulo probablemente maligno	> 80% de malignidad
TIRADS 6	Incluye diagnóstico de malignidad por biopsia	

Los incidentalomas son nódulos tiroideos no palpables que se ponen en evidencia en estudios realizados durante la búsqueda de patologías no tiroideas (US, tomografía computarizada, resonancia, tomografía por emisión de positrones-PET, doppler carotideo). Los incidentalomas < 1

cm, solo deben evaluarse cuando se encuentran asociados a otros factores de riesgo y en presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad; cuando se localiza un incidentaloma por PET, la frecuencia de malignidad es hasta del 67%, por lo cual éste nódulo tiroideo, debe ser

posteriormente evaluado por US y PAAF^{3,11,14,23}.

Evaluación citológica - PAAF

La evaluación citológica por PAAF, se considera en la actualidad el mejor método costo-efectivo para distinguir entre nódulo tiroideo benigno y maligno. Numerosos estudios han reportado una sensibilidad de 65-100% y una especificidad de 70-100%^{16,24,25}. Su uso ha permitido disminuir el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias¹. Para un adecuado diagnóstico citológico, la muestra debe contener un mínimo de 6 grupos de células bien preservadas y cada grupo debe estar formado por al menos 10 células^{1,3,7,16}.

Según los resultados la PAAF se clasifica en^{3,26,27}

Clase 1. No diagnóstica (10-15%): en caso de insuficiente número de células, presencia de fluido quístico o sanguinolento y técnica inadecuada de extendidos o de preservación de muestras.

Clase 2. Benigna (60-80%): se corresponde a nódulos coloides, hiperplásicos, quísticos y tiroiditis linfocíticas o granulomatosas.

Clase 3. Lesiones foliculares (10-20%): hiperplasia adenomatosa, carcinoma o adenoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, variante folicular de carcinoma papilar.

Clase 4. Sospechosa (2.5-10%): son muestras con adecuada celularidad pero que sus hallazgos no permiten definir un criterio de malignidad.

Clase 5. Maligna (3.5-10%): en caso de carcinoma papilar, medular, anaplásico, linfoma o metástasis.

Se debe realizar PAAF guiada por US cuando el resultado de la citología realizada por palpación no ha sido diagnóstica, ante la presencia de un nódulo complejo (mixto o predominantemente quístico), nódulos de localización posterior o de pequeño tamaño (<1,5 cm) con hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad y/o

presencia de adenopatías cervicales^{7,25,28,29}. La tasa de falsos negativos con las PAAF que se realizan por palpación es de un 5% y disminuye a 0.6% cuando se realiza guiada por US¹².

Técnica de realización de PAAF:

En la evaluación inicial de las lesiones tiroideas, la PAAF puede realizarse por palpación, o guiada por ultrasonido. Luego de explicarle al paciente el procedimiento, se ubica en posición de decúbito dorsal con el cuello en hiperextensión y se realiza asepsia con alcohol¹. Se le solicita al paciente que no respire ni hable mientras se introduce la aguja, no se requiere anestesia local³⁰, se ubica el área del cuello donde se palpa el nódulo y se asegura entre los dedos; realizando presión en el sitio de punción. La citología se realiza con aguja calibre número 21 a 27 (la más común es la número 25) y jeringa de 10 a 20 cc^{1,15,16,30}, se hacen 2 a 3 punciones solo con aguja (técnica sin aspiración o por capilaridad) o utilizando succión constante o intermitente (técnica con aspiración). Con el material obtenido se elaboran 2 a 4 extendidos por punción, en láminas de portaobjetos, y se fijan con alcohol o fijador comercial en aerosol, se tiñen y se interpretan por el patólogo¹.

Tratamiento

La conducta a seguir según el resultado de la citología se describe a continuación y se resume en la tabla 5.

1. PAAF no diagnóstica en más de tres oportunidades en nódulo palpable debe ir a corrección quirúrgica. En lo posible realizar biopsia transoperatoria^{14,18}.

2. Nódulos con PAAF benigna:

A. En nódulos de 0,5 a 1,5 cm se realizará evaluación clínica cada 6 meses. Anualmente se solicitará US, TSH y PAAF^{3,18}.

B. La terapia supresiva parece ser efectiva en nódulos <2,5 cm de reciente aparición, con predominio coloide y que no tengan evidencia de autonomía^{1,3,11-13,15}. Según la Sociedad

Mexicana de Nutrición y Endocrinología, en estudios prospectivos se demostró la reducción de más de 50% del tamaño de los nódulos en pacientes tratados, por lo que justifican su uso en pacientes jóvenes, con nódulos de reciente aparición, menores a 2,5 cm¹. Sin embargo, este tratamiento no está indicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, óseas o de edad avanzada. AACE, AME, ETA, ATA, y otros autores, no recomiendan la terapia supresiva de manera rutinaria^{3,11-13,15}. En nuestro servicio está en ejecución un trabajo de investigación al respecto, sus resultados ayudarán a decidir nuestra recomendación.

C. En aquellos pacientes con PAAF benigna pero con factores de riesgo como síntomas compresivos, sexo masculino, crecimiento progresivo del nódulo, características ultrasonográficas sospechosas de malignidad, irradiación previa de cabeza y cuello o trastornos cosméticos, el tratamiento indicado es la cirugía, en lo

posible se debe realizar biopsia por congelación transoperatoria para decidir la extensión de la misma^{3,13,14}.

D. Ablación con láser solo es realizado en centros especializados y en pacientes con contraindicación para la cirugía^{3,6}.

3. Nódulos con PAAF sospechosa para malignidad: el tratamiento indicado es la cirugía, y la biopsia por congelación transoperatoria es necesaria para ratificar el diagnóstico y decidir la extensión de la cirugía^{3,10,18}.

4. Nódulos con PAAF maligna la conducta siempre será quirúrgica y se recomienda la tiroidectomía total en todos los casos. En el carcinoma bien diferenciado y/o carcinoma medular se seguirán los lineamientos planteados según sea el caso; en el carcinoma anaplásico, linfoma y lesiones metastásicas se deben realizar estudios de extensión preoperatoria³.

Tabla V. Clasificación del diagnóstico citológico del nódulo tiroideo según AACE/AME/ETA³.

Categoría diagnóstica	Conducta sugerida
Clase 1. No diagnóstica	Repetir PAAF guiada por US
Clase 2. Benigna	Seguimiento clínico y por US del tamaño. Repetir PAAF si existe aumento del tamaño del nódulo (>20%)
Clase 3. Lesiones foliculares	Cirugía
Clase 4. Sospechoso	Cirugía. Biopsia por congelación: -Positivo (Se recomienda tiroidectomía total*) -Negativo (Se recomienda tiroidectomía parcial*)
Clase 5. Maligno	Cirugía (Se recomienda tiroidectomía total) Manejo multidisciplinario en caso de linfomas o metástasis

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. AME: Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos. ETA: Asociación Europea de Tiroides.
* Recomendación de nuestra Unidad de Endocrinología del IAHULA.

Grupo de Endocrinología Mérida (ENDOMER):

Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Roald Gómez, Jesús Osuna, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Miguel Sánchez, Maracelly Mederico, Marjorie Villalobos, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Marcos Lima, Magda Luna, Yorgi Rincón, José Zerpa, Miguel Aguirre, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Yubriangel Reyes, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rivera R, Hernández S, Ochoa, A, Rodríguez S, Torres P. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Rev Endocrinol Nutr 2010; 18: 34-50.
- Pallardo L, Pallardo B. Protocolo diagnóstico y terapéutico ante el nódulo tiroideo aislado. Medicine 2004; 9:892-895.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. AACE/AME/ETA Thyroid Nodule guidelines. Endocr Pract 2010; 16: 1-43.
- Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects.

- Eur J Endocrinol 2008; 159: 493–505.
5. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules a “ classic pattern” Diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005; 21:157-165.
 6. Figueroa L, Baldone R, Palermo C. Thyroid Finding in asymptomatic adults in Venezuela: A Clinical, laboratory and ultrasonographic study. En libro de ponencias: 73 rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Washington, DC; 2001: 226.
 7. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36, 707–735.
 8. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764–1771.
 9. Ross DM. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. In: Rose BD, editor. *Wellesley (MA): UpToDate*; 2005.
 10. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Non surgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:384–94.
 11. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, Cooper DS, Doherty G, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
 12. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RN, Maciel LM, Rosário PW, Vaisman M. Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51:867-893.
 13. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcze H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohlk N, Tomimori E. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:1167-1175.
 14. Miller MC. The Patient with a thyroid nodule. *Med Clin N Am* 2010; 94: 1003–1015.
 15. García J, Pérez A, Mata JF, Lugo J, García F, Altamari R, Perfetti W, Baffi R, Garriga E, Palmucci G, Figueroa L, García F, Chocron S, Saba T, Maulino N, Duarte L, De Hurtado E, Briceño M, Bermúdez A, Jaimes L, Homez B, Frontado F, Suniaga M, Manzo A, Contreras I, Gledhill T, Paris M, Gallegos E, Mejia M, Mora E, Estevez J. Reunion de consenso en cáncer diferenciado del tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17:229-240.
 16. Pedroza A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2008; 23:100-111.
 17. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008;13:105–112.
 18. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a Thyroid Nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:229–238.
 19. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid Nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18: 463-478.
 20. Coltrera MD. Evaluation and imaging of a thyroid nodule. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17: 37-56.
 21. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubillet PM, Evans DB, Goellenr JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:790-800.
 22. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1748 –1751.
 23. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *The endocrine Society. Uptodate* 2010.
 24. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901–911.
 25. Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS, Gur D, Elster EA, Nissan A. Development of a clinical decision model for thyroid nodules. *BMC Sur* 2009;9:1-12.
 26. Guidelines for the management of thyroid cancer. British Thyroid Association http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf (2007).
 27. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–361.
 28. Roldán P, Vilchez F J, Vallejo E, Martínez D. Protocolo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. *Medicine* 2012;11:836-839.
 29. Capriata E. Análisis crítico del reporte BETHESDA para informes de citología tiroidea. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2011;48:12-51.
 30. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Halminton CR Jr, Zeiger MA, Zini M; AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinology and Associazione Medici Endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12: 63-102.

CASO CLÍNICO

TUMOR NEUROENDOCRINO GÁSTRICO CON METÁSTASIS PULMONAR.

Fuenmayor Carmen¹, García Maryori¹, Milano Melisse¹, Pérez Mario², Contreras Yant³, Umbría Mariana⁴, García Anna¹, Faieta Antonio¹.

¹Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ²Servicio de Neumonología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida. ³Servicio de Neumonología Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas. ⁴Ambulatorio “Brisas del Lago”, Maracay, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(2): 102-107

RESUMEN

Objetivo: Se presenta un caso de tumor neuroendocrino gástrico (TNEG) con manifestaciones clínico-radiológicas pulmonares particulares, con curso clínico agresivo y evolución fatal.

Caso Clínico: Paciente femenina, de 28 años de edad quien inició su enfermedad presentando tos seca y disnea progresiva al realizar leves a moderados esfuerzos de un mes de evolución. Antecedentes personales: gastropatía desde la adolescencia e hiperinsulinismo desde los 23 años. Examen físico: sin adenopatías palpables, tórax simétrico, hipoexpansible, vibraciones vocales palpables en ambos hemitórax, con murmullo vesicular disminuido en ambos hemitórax y crepitantes finos bibasales. Abdomen: blando, doloroso a la palpación superficial a nivel de hipogastrio. Rx de tórax: infiltrado alveolo-intersticial de predominio derecho. Tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste: patrón en vidrio esmerilado de distribución difusa y múltiples nódulos con engrosamiento septal que comprometen ambos campos pulmonares. Abdomen: engrosamiento uniforme de las paredes del estómago con múltiples imágenes hipodensas en el eje celiaco y ligamentos gastrohepático y pre aórtico. Endoscopia digestiva superior: zona del fundus y el cuerpo con pared engrosada e infiltrada por probable neoplasia maligna. Se tomó biopsia. Videofibrobroncoscopia: se realizó biopsia transbronquial de segmento medial de lóbulo inferior derecho. Los estudios histopatológicos de ambas reportaron Tumor Neuroendocrino. La paciente presentó insuficiencia respiratoria y falleció a los 11 días de su hospitalización.

Conclusiones: En el presente caso se destaca la evolución clínica atípica y agresiva de un TNEG que se presentó en una paciente joven y tuvo curso fatal. Debutó con manifestaciones clínicas respiratorias y la imagenología reveló metástasis en ambos pulmones. Tales metástasis se pudieron diferenciar de un TNE pulmonar. Se resalta la importancia de la inmunohistoquímica para su diagnóstico.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino, metástasis, tracto digestivo, pulmón

ABSTRACT

Objective: We report a case of gastric neuroendocrine tumor with peculiar clinical-radiological pulmonary manifestations with an aggressive clinical course and fatal outcome.

Case Report: Female patient, 28 years of age who began presenting the disease with dry cough and progressive dyspnea a month ago when making mild to moderate efforts. Personal history of gastropathy since adolescence and onset of hyperinsulinism when the patient was 23 year-old. Physical exam: No palpable lymph nodes, symmetric and hypoextensible chest, palpable vocal vibrations with decreased breath sounds in both hemithorax and bibasilar fine crackles. Abdomen: soft, tenderness in the hypogastrium. Chest X-ray: predominantly right alveolar-interstitial infiltrate. Double contrast CT thoraco-abdomino-pelvic: ground glass pattern distribution and multiple nodules with diffuse septal thickening that involved both lungs. Abdomen: uniform thickening of the stomach walls with multiple hypodense images in the celiac axis and pre aortic and gastrohepatic ligaments. Upper gastrointestinal endoscopy: thickened and infiltrated wall of the fundus and body area, probably because of malignant neoplasia. A biopsy was taken. Videofibrobronchoscopy: a transbronchial biopsy of the medial segment of the right lower lobe was performed. The histopathological studies of both biopsies disclosed the presence of a neuroendocrine tumor.

Artículo recibido en: Enero 2013. Aceptado para publicación en: Marzo 2013.

Dirigir correspondencia a: Carmen Elena Fuenmayor Meza; Email: Carmenelena46@hotmail.com

Conclusions: This case presents an atypical and aggressive clinical course of a gastric neuroendocrine tumor in a 28-year-old patient who died. She started with respiratory clinical manifestations. The imagen studies disclosed metastases in both lungs that could be differentiated from a pulmonary neuroendocrine tumor. The importance of immunohistochemistry for diagnosis is underlined.

Key words: Neuroendocrine tumor, metastasis, digestive tract, lung

INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes que se originan en las células neuroendocrinas ubicadas en forma dispersa tanto en el tracto digestivo y páncreas, denominados como Tumores gastro-enteropancreáticos (TNE-GEP) así como en el tracto respiratorio. Todos tienen la capacidad de liberar hormonas y producir cuadros clínicos variados de difícil diagnóstico¹. En este sentido la literatura propone que el diagnóstico de tumor carcinoide debe ser aplicado para denominar a los tumores secretores de serotonina y que el término de TNE debe ir acompañado por la especificación del origen tumoral^{2,3}.

Según la OMS se reconocen 3 tipos de TNEG: Tipo I asociado con gastritis crónica atrófica autoinmune (A-CAG). Tipo II asociado con neoplasia endocrina múltiple (MEN-1) y Síndrome de Zollinger Ellison (ZES). Tipo III esporádico, no asociado con hipergastrinemia o A-CAG⁴. Los TNE-GEP representan aproximadamente el 2% de todos los tumores gastrointestinales, pero su prevalencia ha aumentado mucho en los últimos 30 años, en parte, como consecuencia del avance en las técnicas diagnósticas⁵.

Los TNE gástricos (TNEG) son generalmente bien diferenciados, no funcionantes y no dan metástasis, pero existe un subgrupo con un comportamiento clínico más agresivo que dan metástasis con mayor frecuencia a hígado, ganglios y hueso^{6,7}. Se presenta un caso de TNEG que debutó con manifestaciones clínico-radiológicas pulmonares, con curso agresivo y evolución fatal, que inicialmente fue diagnosticado como una enfermedad pulmonar intersticial o una histoplasmosis. En tal sentido, se debe considerar que si bien las metástasis pulmonares representan la neoplasia pulmonar más frecuente, en los TNE, las metástasis son más frecuentes a otros órganos. En tal sentido, se debe realizar el diagnóstico

diferencial con el TNE pulmonar.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, diseñadora gráfica, no fumadora, con pérdida de peso de 14 Kg en tres meses. Inició su enfermedad presentando tos seca y disnea progresiva de leves a moderados esfuerzos de un mes evolución. Antecedentes personales y familiares: gastropatía desde la adolescencia, hiperinsulinismo desde los 23 años y abuela materna fallecida por cáncer gástrico.

Examen físico: FC: 128 x', FR: 31 x', TA: 100/60 mmHg. Peso: 58 kgs, Talla: 160 cm, IMC: 22,66 kg/m². Sin adenopatías palpables, tórax simétrico, hipoexpansible, vibraciones vocales palpables, murmullo vesicular disminuido y crepitantes finos basales en ambos hemitórax. Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen: blando, doloroso a la palpación superficial a nivel de hipogastrio, sin otras alteraciones significativas.

Radiografía de Tórax de ingreso: Infiltrado alveolo-intersticial de predominio derecho con tendencia a la confluencia compatible con proceso infeccioso (Fig.1).



Fig. 1

Tumor neuroendocrino gástrico con metástasis pulmonar.

Tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste: Patrón en vidrio esmerilado de distribución difusa y múltiples nódulos con engrosamiento septal que comprometen ambos campos pulmonares (Fig. 2,3,4). Abdomen: engrosamiento uniforme de las paredes del estómago aproximadamente 2,1 cm (Fig. 5), múltiples imágenes hipodensas en el eje celiaco y ligamentos gastrohepático y pre aórtico

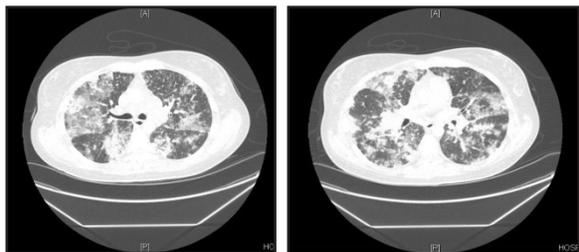


Fig. 2

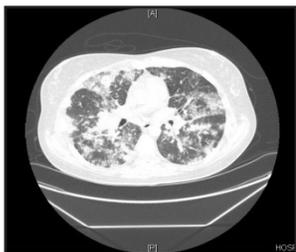


Fig. 3

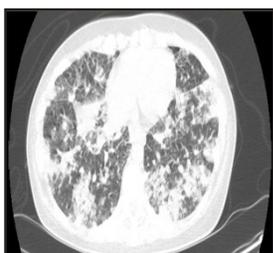


Fig. 4



Fig. 5

de aspecto monótono, redondas o poligonales de pequeño tamaño, con márgenes imprecisos, con núcleos centrales, hiper cromáticos y mitosis atípicas. Las células se disponen en nidos sólidos, trabéculas o alrededor de vasos sanguíneos formando rosetas (Fig. 6A, 6B y 6C). En otras áreas las células neoplásicas ocupan las luces de algunos vasos linfáticos (Fig. 7A y 7B).

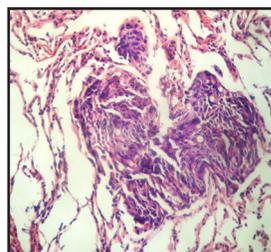


Fig. 6A

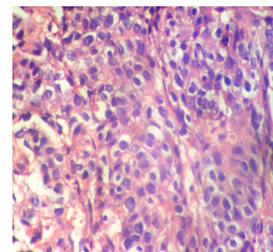


Fig. 6B

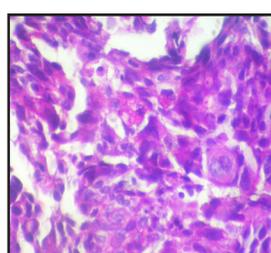


Fig. 6C

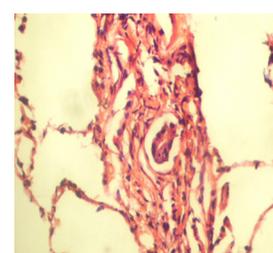


Fig. 7A

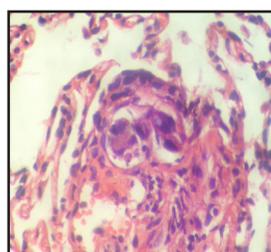


Fig. 7B

Valoraciones adicionales: Gastroenterología: Endoscopia digestiva superior (EDS) previa al ingreso reportó fundus y cuerpo con pared engrosada e infiltrada por probable neoplasia maligna. Se tomó biopsia que reportó TNE. **Endocrinología:** Ausencia de manifestaciones clínicas paraneoplásicas o de otras neoplasias endocrinas.

Exámenes Paraclínicos: VIH: Negativo. **Cultivo y Antibiograma de esputo:** Negativo. **VSG:** 26 mm/hora. **PCR:** 25,6 mg/dL.

Videofibrobroncoscopia: Escasa secreción blanquecina, mucosa pálida y friable al cepillado bronquial. Se realiza biopsia transbronquial de segmento medial de lóbulo inferior derecho.

Reporte Histopatológico: Tejido pulmonar infiltrado por neoplasia maligna caracterizada por proliferación de dos tipos de células. Unas

Biopsia gástrica: Neoplasia maligna neuroendocrina con las características histológicas semejantes a las anteriormente descritas. **Inmunohistoquímica de biopsia transbronquial:** Inmunomarcaje en las células neoplásicas con EMA, Q20, Q7, Enolasa Neuroespecífica (NSE) Sinaptofisina, y Cromogranina. (Fig 8A, Fig 8B, Fig 8C, Fig 8D y Fig 8E).

Diagnóstico: CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE ESTÓMAGO, METASTÁSICO.

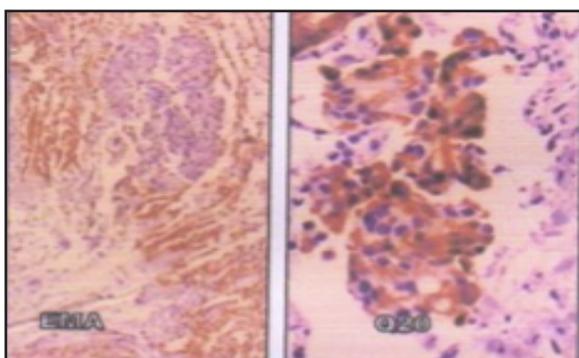


Fig. 8A

Fig. 8B

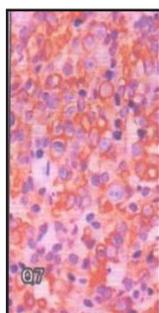


Fig. 8C

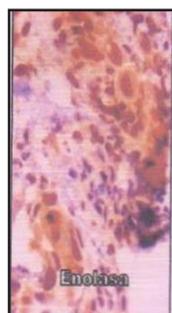


Fig. 8D

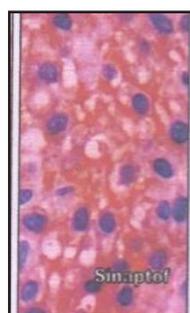


Fig. 8E

La paciente evolucionó a insuficiencia respiratoria que ameritó ventilación mecánica seis días después de su ingreso. Fallece a los 11 días de su hospitalización.

DISCUSIÓN

En general, la distribución de las metástasis de las neoplasias malignas depende del tipo histológico y de la localización del tumor primario. Con frecuencia dan metástasis a los pulmones, siendo este órgano el segundo lugar más frecuente de enfermedad metastásica para todos los tipos histológicos. Las lesiones metastásicas suelen ser bilaterales, periféricas, subpleurales y de predominio basal. En la mayoría de los casos no causan manifestaciones clínicas hasta que la enfermedad está muy avanzada y son diagnosticadas en el seguimiento de pacientes asintomáticos⁸.

Los TNE gástricos (TNEG) son generalmente bien diferenciados, no funcionantes, y no dan metástasis. Pero existe un subgrupo con un comportamiento clínico más agresivo que dan metástasis con mayor frecuencia a hígado, ganglios y hueso^{6,7}. Las manifestaciones clínicas del TNEG son muy heterogéneas. Estas neoplasias pueden

permanecer asintomáticas durante años o presentar síntomas obstructivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, colestasis) y/o manifestarse por sus metástasis, las cuales pueden ser diagnosticadas accidentalmente o se manifiestan mediante síndromes típicos debido a la hipersecreción hormonal¹. Las metástasis dependen más del tamaño de la lesión primaria que de las características histopatológicas. En la mayoría de los casos el riesgo de desarrollar metástasis aumenta debido a la diversidad de los síntomas y al retraso en el diagnóstico. Se cree que hay un tiempo promedio de 3-10 años de evolución de la neoplasia⁵.

El presente caso se manifestó con tos seca y disnea progresiva de leves a moderados esfuerzos de un mes evolución. Las manifestaciones gástricas referidas fueron muy vagas, sin embargo justificaron la realización de EDS que permitió observar la neoplasia en la región del fundus y el cuerpo gástrico. Sin embargo, el informe de la gastroscopia no ofreció detalles de los aspectos macroscópicos de la neoplasia, solo describió “infiltración de la pared”. Además, el material estudiado histológicamente debido a su tamaño no permitió valorar características adicionales tales como la presencia de gastritis crónica y atrofia, parámetros útiles para categorizar el caso según la clasificación de la OMS⁴.

Vale la pena considerar que la mayoría de los TNEG esporádicos son generalmente únicos y no están asociados con gastritis crónica atrófica, hipergastrinemia, o hiperplasia neuroendocrina. Con frecuencia muestran metástasis en el momento del diagnóstico¹. En tal sentido, nuestro caso corresponde a un TNEG esporádico, ya que clínicamente no estuvo asociado con síndrome paraneoplásico y debutó como enfermedad metastásica.

Por otro lado, los TNE del pulmón abarcan un amplio espectro de patología tumoral que incluye el carcinoide típico, el carcinoide atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas. Estos tumores tienen ciertas características morfológicas, estructurales, inmunohistoquímicas y moleculares en común pero difieren de manera significativa en cuanto a sus características epidemiológicas y

clínicas, incluso su tratamiento y supervivencia⁹.

Macroscópicamente, los TNE del pulmón presentan características bien definidas que permiten realizar el diagnóstico y diferenciarlos de una metástasis pulmonar. Generalmente, corresponden a masas digitiformes o polipoides redondas que suelen sobresalir en los bronquios y están cubiertas por una mucosa intacta. Rara vez exceden de 3 a 4 cm de diámetro y casi todos están circunscritas a los bronquios principales¹⁰.

El uso de la técnica de inmunohistoquímica aporta detalles importantes en el estudio de estas neoplasias⁴. Histológicamente los TNE tienen disposición organoide y son ricos en neuropéptidos por lo que la Enolasa Neuroespecífica (ENS), la Cromogranina y la Sinaptofisina son positivas, así como algunas Queratinas. En el presente caso se utilizó un panel con los anticuerpos antes descritos que corroboraron el diagnóstico histológico³.

Los TNE pulmonares se presentan en pacientes entre 45 y 55 años, con incidencia igual para ambos sexos. Los signos y síntomas dependen de su localización. Los tumores periféricos generalmente son asintomáticos y se presentan como nódulos pulmonares solitarios. Los centrales pueden crecer parcial o totalmente dentro de los bronquios. Los síntomas dependen del grado de obstrucción que puede ser parcial o completa y de la vascularización del tumor^{10,11}.

En nuestro caso, los estudios imagenológicos aportaron datos importantes a favor de una metástasis pulmonar. Los hallazgos bilaterales y difusos observados en la tomografía toraco-abdomino-pélvica con doble contraste, fueron compatibles con una neoplasia pulmonar metastásica. Es importante acotar, que este método diagnóstico contrastado es sensible y específico para su diagnóstico, porque elimina las sobreposiciones estructurales y las sombras, por lo tanto, permite detectar más exactamente las lesiones subpleurales y define el diafragma y las cisuras¹¹. Con frecuencia, las metástasis pulmonares de los tumores del tracto gastrointestinal se muestran como un infiltrado intersticial, bilateral, lineal y fino que se parece al edema pulmonar y que progresa a líneas gruesas

con pérdida de volumen^{11,12}. Este hallazgo fue observado en los estudios imagenológicos del presente caso.

En resumen, al presentar este caso se destaca la evolución clínica agresiva de los TNEG que pueden debutar con manifestaciones respiratorias y tener un curso fatal. Así mismo, es relevante el hecho de que no hubo manifestaciones paraneoplásicas en esta paciente, por lo que podría corresponder a un caso esporádico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; (Suppl1): S9-S27.
2. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128:1668-1684.
3. García M, Peraza S, Fuenmayor C, Becker J, Santos M. Adenocarcinoma gástrico productor de mucina diagnosticado por inmunohistoquímica. *GEN* 2005; 59:123-126.
4. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
5. Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen R, de Herder W, Thakker R, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas G, Krenning E, Moss S, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniowski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9:61-72.
6. Veenendaal L, Borel I, Lips C, Hillegersber R. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. *World J Surg Oncol* 2006; 4:36.
7. Lips C, Lentjes E, Höppener J. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 612-27.
8. Erhunmwunsee L, D'Amico T. Surgical Management of Pulmonary Metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;88:2052-60.
9. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti G, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl I): S51-S59.
10. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, Terzi A, de Manzoni G, Bresaola E, Viale G. Prognostic implications of neuroendocrine

- differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2487-2497.
11. Schrevens L, Vansteenkiste J, Deneffe G, De Leyn P, Verbeke E, Vandenberghe T. Clinical-Radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single Institution experience. *Lung Cancer* 2004;43:39-45.
 12. Skuladottir H, Hirsch F, Hansen H, Olsen J. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of Histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37: 127-35.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: Título del artículo: Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés.

Resumen: Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, palabras clave: de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

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

Artículo original: Resumen: Objetivos, métodos, resultados, conclusiones.

Introducción: Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados.

Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos.

Resultados: No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras.

Discusión y conclusiones: Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos.

Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: Resumen: Objetivos, caso clínico y conclusiones.

Introducción: Intención o motivo de la presentación del caso.

Caso Clínico: Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución.

Discusión y conclusiones: Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos.

Referencias Bibliográficas.

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

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

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

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

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

Referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc: Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

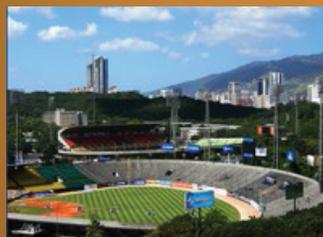
Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo.

Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para correspondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

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



XIV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo "Dr. Manuel Camejo"

6 al 9 de Octubre 2013 • Hotel Eurobuilding, Caracas

INVITADOS INTERNACIONALES

Dr. Pablo Aschner (*Colombia*)
Dr. Sergio Mario Aszpis (*Argentina*)
Dr. Alejandro Ayala (*USA*)
Dr. Hermes Florez (*USA*)
Dra. María Fragoso (*Brasil*)
Dr. Bruno Geloneze (*Brasil*)
Dra. Ana María Gómez (*Colombia*)
Dra. Raquel Jallad (*Brasil*)
Dr. Giovanni Lozano (*Colombia*)
Dr. Fabián Pitoia (*Argentina*)
Dr. Juan Manuel Ruiz Acosta (*Mexico*)
Dr. Rafael Violante (*Mexico*)



www.tleventos.com

(0212) 986-4349
informacion@tleventos.com



@tleventosVE



tleventos