Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 15 número 2: Junio 2017 ISSN:1690-3110

S. V. E. M.

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

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

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

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

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*
Dra. Sonia Edelmira Araujo. *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, 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. Alba Salas. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

EDITORES EMÉRITOS

Dr. Jesús A. Osuna. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*
M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ DE APOYO

Dr. Juan Pablo González. *Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*
Dr. Ramfis Nieto. *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*
Dra. Ana Colmenares. *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz", Táchira-Venezuela.*
Dr. Miguel Aguirre. *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo. *Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*
Dr. Roberto Lanes. *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*
Dra. 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 2016-2018.

PRESIDENTE:
Imperia Brajkovich.

VICEPRESIDENTE:
Roald Gómez.

SECRETARIO:
Henry Marcano.

TESORERA:
Ingrid Yépez.

1er. VOCAL:
Tanit Huérfano.

2do. VOCAL:
Mercedes Santomauro.

3er.VOCAL:
Ender Gómez.

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

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

PROPÓSITO

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

INDIZACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

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

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 30.000 o $ 20
Precio anual institucional: Bs. 24.000 o $ 15

EDICIÓN

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

FINANCIAMIENTO

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

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

Volumen 15 - Número 2 - Junio 2017

Contenido

Editorial

PRONUNCIAMIENTO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO ANTE LA CRISIS HUMANITARIA DE SALUD EN NUESTRO PAÍS. 68
Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Revisiones

ADIPOSIDAD VISCERAL, PATOGENIA Y MEDICIÓN. 70
Gustavo Hernández Sandoval, Jenny Rivera Valbuena, Ronald Serrano Uribe, Darwing Villalta Gómez, Mariangel Abbate León, Luis Acosta Núñez, Mariela Paoli.

Originales

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-α, LA INTERLEUQUINA-8 Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES OBESAS. 78
Ramírez Alvarado María Matilde, Sánchez Roitz César Oscar.

DISLIPIDEMIA EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA. 86
Darwing Villalta, Yajaira Briceño, Tibisay Miranda, Mariángel Abbate, Gustavo Hernández, Mariela Paoli.

Caso Clínico

TUMORES PARDOS MIMETIZANDO ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE UN CARCINOMA PARATIROIDEO. A PROPÓSITO DE UN CASO. 98
Oriana Calles Coello, Seilee Hung, Mariela Paoli.

Trabajo Especial

DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EN LATINO AMÉRICA: PREVALENCIA, CAUSAS Y TRATAMIENTO. 106
Carlos I. Ponte-N, Jesus E Isea-Perez, Alberto J Lorenzatti, Patricio Lopez-Jaramillo, Fernando Stuardo Wyss-Q, Xavier Pintó, Fernando Lanas, Josefina Medina, Livia T, Machado-H, Monica Acevedo, Paola Varleta Alfonso Bryce, Carlos Carrera, Carlos Ernesto Peñaherrera, José Ramón Gómez-M, Alfredo Lozada, Alonso Merchan-V, Daniel Piskorz, Enrique Morales, Maria Paniagua, Félix Medina-Palomino, Raul Alejandro Villar-M , Leonardo Cobos, Enrique Gómez-Alvares, Rodrigo Alonso, Juan Colan, Julio Chirinos, Jofre Lara, Vladimir Ullauri, Ildefonso Arocha; pertenecientes a la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP).

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XVIII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO "60 AÑOS DE FUNDADA". CARACAS, ABRIL 2017. 130

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES. 164

REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

Volumen 15 - Número 2 - Junio 2017

Contents

Editorial

STATEMENT BY THE VENEZUELAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM TO THE HUMANITARIAN CRISIS OF HEALTH IN OUR COUNTRY. 68
Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Review

VISCERAL ADIPOSITY, PATHOGENESIS AND MEASUREMENT. 70
Gustavo Hernández Sandoval, Jenny Rivera Valbuena, Ronald Serrano Uribe, Darwing Villalta Gómez, Mariangel Abbate León, Luis Acosta Núñez, Mariela Paoli.

Original

THE FACTOR OF TUMORAL NECROSIS-α, INTERLEUKIN-8 AND RESISTANCE TO INSULIN IN WOMEN OBESE. 78
Ramírez Alvarado María Matilde, Sánchez Roitz César Oscar.

DYSLIPIDEMIA IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CHARACTERISTICS AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PATIENTS OF THE AUTONOMOUS INSTITUTE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA. 86
Darwing Villalta, Yajaira Briceño, Tibisay Miranda, Mariángel Abbate, Gustavo Hernández, Mariela Paoli.

Clinical Case

BROWN TUMORS MIMETIZING BONE METASTASIC DISEASE AS AN INITIAL PRESENTATION OF A PARATHYROID CARCINOMA. ABOUT A CASE. 98
Oriana Calles Coello, Seilee Hung, Mariela Paoli.

Special Papers

ATHEROGENIC DISLIPIDEMIA IN LATIN AMERICA: PREVALENCE, CAUSES AND TREATMENT. 106
Carlos I. Ponte-N, Jesus E Isea-Perez, Alberto J Lorenzatti, Patricio Lopez-Jaramillo, Fernando Stuardo Wyss-Q, Xavier Pintó, Fernando Lanas, Josefina Medina, Livia T, Machado-H, Monica Acevedo, Paola Varleta Alfonso Bryce, Carlos Carrera, Carlos Ernesto Peñaherrera, José Ramón Gómez-M, Alfredo Lozada, Alonso Merchan-V, Daniel Piskorz, Enrique Morales, Maria Paniagua, Félix Medina-Palomino, Raul Alejandro Villar-M , Leonardo Cobos, Enrique Gómez-Alvares, Rodrigo Alonso, Juan Colan, Julio Chirinos, Jofre Lara, Vladimir Ullauri, Ildefonso Arocha; pertenecientes a la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP).

ABSTRACTS PRESENTED AT THE XVIII VENEZUELAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM "60 YEARS OF FOUNDED". CARACAS, APRIL 2017. 130

INSTRUCTIONS TO AUTHORS. 164

EDITORIAL

PRONUNCIAMIENTO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO ANTE LA CRISIS HUMANITARIA DE SALUD EN NUESTRO PAÍS

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 68-69

Según nuestra constitución, es el Ejecutivo Nacional el responsable del cumplimiento de los derechos a la salud y de los programas de prevención y atención sanitaria del país, obligación que no ha cumplido en los últimos años, generando un problema grave, a los extremos de estar en una severa **Crisis Humanitaria de Salud** jamás vista en nuestra patria.

En los últimos tres años hemos visto progresivamente como se han mermado y desaparecido los medicamentos para nuestros pacientes con problemas tiroideos como la levotiroxina, metimazol y el iodo radiactivo, el cual esporádicamente aparece. Para nuestros pacientes diabéticos, la metformina, las gliptinas y sus combinaciones, las sulfonilureas de segunda generación y hasta el más esencial como es la insulina basal y prandial, se encuentran escasos; tenemos al alcance un solo tipo de insulina, que obviamente no alcanza a satisfacer la demanda, ocasionando que muchos de nuestros pacientes presenten situaciones de emergencia que atentan contra su vida. Antibióticos, tratamientos antihipertensivos e hipolipemiantes también escasean. Nuestros pacientes con deficiencias de crecimiento, con pubertad precoz o con deficiencias de hormonas sexuales, con tumores de hipófisis, osteoporosis y patologías diversas endocrinas, no pueden cumplir su tratamiento por falta del medicamento que no encuentran en nuestro país. Por otra parte, la falta de insumos en los laboratorios hace difícil realizar el correcto diagnóstico que se merecen y necesitan nuestros pacientes. Todo esto ha sido consecuencia del desabastecimiento de materia prima e insumos por parte del estado, como resultado de las deudas con los proveedores extranjeros de los laboratorios farmacéuticos y de diagnóstico.

La Ministra de Salud, ya sustituida, recientemente informó que en el año 2016, la muerte neonatal aumentó un 30,12%, la mortalidad materna un asombroso 65,79%, la malaria un 76,4%, la difteria, que había sido erradicada hace 24 años, reapareció con 324 casos. La población en general ha perdido un promedio de 15 Kg por mal nutrición lo que ocasiona sarcopenia en ancianos, alteraciones metabólicas y déficits nutricionales graves, especialmente en los niños y adolescentes.

En los últimos dos años hemos asistido a dos reuniones solicitadas por el Ministro de Salud para el Poder Popular donde se nos pidió lista de medicamentos esenciales para el correcto ejercicio de nuestra especialidad, reuniones llenas de promesas y compromisos que **NO** han sido cumplidos. Las sociedades científicas fuimos llamadas a una reunión convocada por el Comité de Salud de la Asamblea Nacional donde se manifestó la preocupación y deseo de todos de corregir los problemas, pero las soluciones no dependen de todos nosotros o de la Asamblea sino del **Estado** que es al final el que tiene la absoluta responsabilidad y los recursos que deben garantizar la salud del pueblo venezolano.

En el ejercicio de nuestra profesión tenemos el deber ineludible de brindar y ofrecer una asistencia de calidad, como bien se lo merece nuestro paciente, y ahora somos cómplices todos del mal servicio que les brindamos tratando día a día de

Articulo recibido en: Abril 2017. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2017.
Dirigir correspondencia a: Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. **Email:** svem1957@gmail.com

ser creativos con los pocos insumos y usando en muchas ocasiones medicamentos vencidos. Vemos cada día a nuestros pacientes mal controlados y muy complicados, con cirugías planificadas y necesarias que no pueden ser realizadas por falta de insumos. Todo esto ha traído mayores complicaciones y mortalidad temprana. Ante esta situación, que es realmente grave e inhumana, **hacemos pública nuestra preocupación y responsabilizamos al Estado y su Ejecutivo** de las complicaciones de nuestros pacientes y las muertes tempranas que están ocurriendo cada día en nuestros Hospitales y Clínicas. Le solicitamos resuelva el abastecimiento de medicamentos e insumos de forma urgente y así garantizar la salud a la que tenemos derecho, y acepte declarar la Crisis Humanitaria de manera inmediata, para todos, de forma mancomunada, ayudar a reconstruir nuestro sistema de salud.

La salud es un derecho y no tiene precio ni color.

Dra. Imperia Brjkovich
Presidente

Dr. Roald Gómez Pérez
Vicepresidente

Dra. Ingrid Yépez
Tesorera

Dr. Henry Marcano
Secretario

Dra. Tanit Huerfano
Vocal

Dra. Mercedes Santomauro
Vocal

Dr. Ender Alexander Gómez
Vocal

REVISIÓN

ADIPOSIDAD VISCERAL, PATOGENIA Y MEDICIÓN

Gustavo Hernández Sandoval, Jenny Rivera Valbuena, Ronald Serrano Uribe, Darwing Villalta Gómez, Mariangel Abbate León, Luis Acosta Núñez, Mariela Paoli.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 70-77

RESUMEN

El reconocimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino sumamente complejo, capaz de secretar una serie de biomoléculas conocidas como adipocitoquinas (o adipoquinas) con un impacto en diversos procesos como, regulación de mecanismos de hambre y saciedad (y por ende balance energético), sensibilidad a la insulina, respuesta inmune, metabolismo lipídico, entre otros, sitúan en el tejido adiposo un papel protagónico en la génesis de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad. Se ha planteado como principal responsable la disfunción del tejido adiposo visceral, fenómeno conocido como adipocitopatía. Entre los mecanismos propuestos de disfunción adipocitaria se señalan: alteración en la adipogénesis que limita la capacidad expansora del tejido adiposo subcutáneo, favoreciendo la hipertrofia de depósitos viscerales con expresión subsiguiente de su potencial proinflamatorio, hipoxia por angiogénesis limitada y acumulación intraorganelar de productos intermediarios del metabolismo lipídico (lipotoxicidad), con la consecuente resistencia a la insulina y sus efectos deletéreos. En este artículo se revisan los mecanismos implicados en este fenómeno, así como los métodos directos e indirectos de medición de los diferentes depósitos de grasa visceral, con especial énfasis en aquellos de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria.

VISCERAL ADIPOSITY, PATHOGENESIS AND MEASUREMENT

ABSTRACT

The recognition of adipose tissue as a highly complex endocrine organ, capable of secreting a series of biomolecules known as adipocytokines (or adipokines) with an impact on various processes such as regulation of hunger and satiety mechanisms (and therefore energy balance), insulin sensitivity, immune response, lipid metabolism, among others, place in adipose tissue a leading role in the genesis of the metabolic and cardiovascular complications of obesity. The dysfunction of visceral adipose tissue, a phenomenon known as adiposopathy, has been the main culprit. Among the proposed mechanisms of adipocyte dysfunction are: alteration in adipogenesis that limits the capacity of the subcutaneous adipose tissue to expand, favoring the hypertrophy of visceral deposits with subsequent expression of its proinflammatory potential, hypoxia due to limited angiogenesis and intraorganellar accumulation of intermediate products of lipid metabolism (lipotoxicity), with the consequent resistance to insulin and its deleterious effects. In this article we review the mechanisms involved in this phenomenon, as well as the direct and indirect methods of measurement of the different visceral fat deposits, with special emphasis on those that are easier to apply in daily clinical practice.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública, cuya prevalencia ha incrementado a nivel mundial. Datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demuestran que la prevalencia global se ha duplicado entre los años 1980 y 2008, actualmente se considera que más del 10% de

Articulo recibido en: Enero 2017. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2017.
Dirigir correspondencia a: Gustavo Hernández. **Email:** docgusty69@gmail.com

los adultos mayores de 20 años son obesos y las proyecciones futuras basadas en las tendencias actuales estiman que para el año 2030 existirán aproximadamente 200 millones más de obesos[1]. En el caso concreto de Latinoamérica, para el año 2020, las perspectivas de la OMS apuntan a que seis de los países con mayor obesidad en el mundo, entre la población mayor de 18 años, serán latinoamericanos: Venezuela, Guatemala, Uruguay, Costa Rica, República Dominicana y México[2]. Venezuela actualmente cuenta con una prevalencia promedio de obesidad del 33,7%[2].

La importancia del estudio y caracterización de la obesidad radica en que se ha demostrado la asociación entre ésta y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares incrementando así la morbimortalidad en la población general[2]. Estas enfermedades y otras alteraciones incluidas en el síndrome metabólico están asociadas con el fenómeno de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora y posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Se ha demostrado que la disfunción del tejido adiposo constituye el punto central en el desarrollo de las complicaciones asociadas al síndrome metabólico. Estos hallazgos son consistentes con las descripciones de guías clínicas como el Adult Treatment Panel III (ATP III) en la cual el aumento de la circunferencia abdominal (indicador de grasa subcutánea abdominal y tejido adiposo visceral) es considerado el único criterio órgano específico del cuadro en cuestión, siendo los otros criterios (nivel elevado de glucosa en sangre, hipertriacilgliceridemia, presión sanguínea elevada y niveles reducidos de HDL-colesterol) expresión de alteraciones sistémicas[3]. A pesar de ello, no todo paciente obeso desarrolla resistencia a la insulina y posteriormente diabetes[4], lo cual refleja la heterogeneidad de la obesidad.

Un cuerpo creciente de evidencia ha demostrado que la adiposidad visceral es la responsable de una serie de anormalidades metabólicas, aterogénicas, protrombóticas e inflamatorias, que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus[5].

En esta revisión se presentan los mecanismos conocidos de disfunción adipocitaria visceral, así como su asociación con el desarrollo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares evidenciadas en pacientes obesos metabólicamente enfermos. De igual forma, se describen los métodos de medición del tejido adiposo visceral y su aplicación en la práctica clínica.

VÍAS DE DISFUNCIÓN ADIPOCITARIA

Adipocitopatía es el término acuñado para describir los cambios patogénicos que experimenta el tejido adiposo debido a una combinación tóxica de balance calórico energético positivo, estilo de vida sedentario y predisposición genética, que resulta en disfunción grasa endocrina, metabólica y alteraciones inmunológicas[6]. A pesar de que esto ocurre en todos los tejidos adiposos, dichas anormalidades tienden a ser más significativas en el tejido adiposo visceral.

La adipogénesis (formación de nuevos adipocitos) tiene relevancia en la disfunción del tejido graso. Anteriormente se pensaba que éste proceso culminaba en etapas tempranas de la vida, resultando en un número fijo de adipocitos que predestinaban al individuo a ser delgado u obeso[7]; sin embargo, actualmente se conoce que la formación de adipocitos es un proceso dinámico, en el que células madres mesenquimales expresan características del linaje pre-adipocitario, posteriormente diferenciándose a adipocitos maduros, gracias a la expresión de un conjunto de genes determinados[8]. El número de adipocitos es entonces dependiente del balance entre adipogénesis y apoptosis; algunos autores sugieren que aproximadamente el 10% de las células grasas son renovadas anualmente en los adultos independientemente del índice de masa corporal (IMC)[9].

Este proceso tiene implicaciones clínicas ya que durante el balance calórico positivo, los adipocitos en condiciones normales experimentan inicialmente hipertrofia, lo cual desencadena cascadas de señalización celular que culminan en el reclutamiento, proliferación y diferenciación

de nuevos adipocitos. Esto es característico de los depósitos grasos subcutáneos, en donde la adiposidad no debería causar disfunción del tejido graso y por lo tanto consecuencias metabólicas adversas. Si por el contrario, la adipogénesis se encuentra alterada, la ausencia de adipocitos que proliferen y se diferencien de forma adecuada es análoga desde el punto de vista fisiopatológico a los cuadros de lipodistrofia, siendo considerado éste hecho por algunos autores como una lipodistrofia adquirida[10]. La falta de depósito del exceso calórico en nuevas células adiposas debido a adipogénesis alterada determina en los adipocitos preexistentes una hipertrofia excesiva, causando disfunción adipocitaria con las características consecuencias endocrinas[11].

La importancia clínica de la adiposidad no radica solamente en cómo es almacenada la grasa (hipertrofia adipocitaria vs proliferación adipocitaria), sino también dónde es almacenada la grasa. En este sentido, se identifican dos grandes regiones de almacenaje lipídico: el tejido adiposo visceral (TAV) y el tejido adiposo subcutáneo (TAS). Estos depósitos difieren en procesos que involucran lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores, secreción de adipoquinas, citoquinas, enzimas, hormonas, proteínas y otros factores[11].

Otro determinante del potencial patogénico del tejido adiposo en crecimiento, es la hipoxia intracelular. Si el incremento del depósito graso resulta en alargamiento excesivo del adipocito puede generar hipoxia celular[12,13]. Esto ocurre debido a que el alargamiento celular propio de la acumulación grasa supera la capacidad tisular de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) resultando en bajas concentraciones tisulares y celulares de oxígeno[12,13]. Al igual que sucede en otros tejidos (ej. el miocardio) la hipoxia contribuye a la disfunción celular del órgano en sí[14], así como también a respuestas inflamatorias y el establecimiento o empeoramiento de la enfermedad metabólica[15].

La adipocitopatía visceral se caracteriza por el aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres y dado que el hígado y el músculo esquelético presentan una capacidad limitada para metabolizar estos ácidos grasos, se acumulan bajo la forma de intermediarios del metabolismo lipídico como ceramidas y diaciglicerol que contribuyen en la aparición de resistencia a la insulina. Este fenómeno se denomina lipotoxicidad[6,16]. Se destaca que el páncreas y el tejido vascular son particularmente sensibles a estos eventos, lo que conlleva a disfunción de las células beta pancreáticas y aterosclerosis respectivamente[16,17]. De hecho, la acumulación de triglicéridos en los organelos celulares puede distinguir aquellos individuos obesos que desarrollan anormalidades metabólicas de aquellos que no las desarrollan[18].

La resistencia a la insulina se define como una reducción de los efectos metabólicos (pero no mitogénicos) de la acción de la insulina una vez unida a su receptor. Los mecanismos implicados incluyen activación alterada del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) y por ende de la vía PI3K/AKT en tejidos sensibles a la insulina[19]. La adiposidad visceral está fuertemente asociada con insulino resistencia, sin embargo factores genéticos y ambientales también predisponen al desarrollo de esta condición; esto explica la presencia de individuos obesos sin resistencia a la insulina así mismo individuos delgados insulino resistentes[20].

Los mecanismos que pueden explicar la insulino resistencia en presencia de obesidad visceral son sumamente complejos y se encuentran poco dilucidados. Entre ellos, se plantea que los ácidos grasos saturados pueden unirse a receptores que participan en el reconocimiento de patógenos por los sistemas de inmunidad innata, particularmente los receptores tipo Toll 2 y 4 expresados en adipocitos y macrófagos, con la consecuente inducción de quinasas JNK lo cual resulta en la fosforilación de residuos de serina en el IRS1 (en vez de tirosina bajo condiciones fisiológicas), alterando así la señalización post receptor[21]. Simultáneamente, la expansión del tejido adiposo secundaria al balance energético positivo lleva a necrosis/apoptosis de los adipocitos hipertróficos (gracias a la hipoxia tisular explicada anteriormente) y liberación de largas gotas lipídicas al intersticio; estos acúmulos son tóxicos para las células circundantes ya que eventualmente

estimulan el reclutamiento de macrófagos llevando a un aumento de la celularidad monocitaria en el tejido adiposo. Los macrófagos asumen un fenotipo inflamatorio, caracterizado por la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL1 e IL6) lo cual agrava la resistencia a la insulina, a diferencia del fenotipo de macrófagos adipocitarios en individuos delgados que se caracteriza por la expresión de citoquinas antiinflamatorias como la IL10 y el factor transformante del crecimiento β (TGFβ)[22].

Otro componente importante reconocido recientemente en la disfunción del tejido adiposo visceral es la microbiota intestinal, la cual se encuentra comprendida por aproximadamente 100 trillones de microbios residentes, la mayoría perteneciente al phylum Firmicutes y Bacteroidetes. Dicha microbiota está influenciada por la composición de la dieta, la alta ingesta de ácidos grasos saturados (típica de los patrones alimentarios occidentales) promueven la proliferación de la patobiota intestinal[24] (microbios residentes con potencial patogénico), la cual lesiona el epitelio intestinal y permite la translocación de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) del lumen intestinal a la circulación sistémica[25]; posteriormente ésta molécula se una a receptores tipo Toll activando cascadas inflamatorias y promoviendo resistencia a la insulina[23].

Es bien conocida la relación entre obesidad e hipertensión arterial; sin embargo, la distribución de la grasa corporal es un factor de riesgo cardiovascular más importante para el desarrollo de hipertensión y enfermedad cardiovascular que el grado propio de obesidad. El enlace entre éstos dos elementos del síndrome metabólico lo constituye nuevamente el fenómeno de resistencia a la insulina[26]. En el endotelio vascular se muestra alterada la capacidad de producción de óxido nítrico (ON) vía PI3K/AKT y por ende la vasodilatación consecuente[26]. Asimismo, se ha demostrado hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consecuente retención hidrosalina[27]. También la activación del sistema nervioso autónomo, fenómenos que contribuyen a la génesis de la hipertensión arterial inducida por obesidad[28].

MEDICIÓN DE ADIPOSIDAD VISCERAL

El índice de masa corporal (IMC) como variable antropométrica sigue siendo erróneamente considerado un buen indicador del porcentaje de grasa corporal, pero existe una asociación curvilínea y no lineal entre estas variables tanto en el sexo masculino como en el femenino. Muchos factores afectan la relación entre el IMC y el porcentaje graso corporal, entre estos, el género, etnia, masa muscular elevada (fisicoculturistas) y cambios en el estado de hidratación. En adultos mayores, cambios significativos ocurren tanto en el numerador como en el denominador en el cálculo del IMC[29]. En un metanálisis publicado en el 2006[30] se evaluaron 40 estudios epidemiológicos con una media de seguimiento de 3,8 años, y se demostró que el IMC no es un buen predictor de mortalidad. Estos datos llevaron a la publicación del editorial *"Deberíamos seguir usando el IMC como un factor de riesgo cardiovascular?"* el cual sugiere que "El IMC ya puede ser retirado permanentemente como una herramienta clínica o epidemiológica para la evaluación del riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria"[31].

Una contribución importante para la evaluación de la influencia de la obesidad en el riesgo cardiovascular está presente en el estudio INTERHEART[32], el cual muestra evidencia irrefutable considerando a la obesidad abdominal como un elemento de mayor contribución a eventos cardiovasculares en comparación con el IMC. Estos datos apoyan el uso de la evaluación de la circunferencia abdominal (CA) en la estratificación de riesgo cardiovascular, siendo considerada la variable antropométrica de distribución grasa regional de mayor validez. Muchos estudios han puesto en evidencia que la CA está estrechamente relacionada con la grasa visceral y adiposidad abdominal, más que el IMC y el índice cintura/cadera. La única limitación descrita en su uso es la pobre distinción entre depósitos viscerales y subcutáneos en el área abdominal[33].

Los métodos más exactos en la caracterización de esta grasa visceral son de alto costo y de difícil ejecución. Para cuantificar directamente este compartimento, se utilizan técnicas de imagen, como

la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) y absorciometría dual de rayos X (DXA), que se consideran los métodos "patrón-oro", de elevada reproductibilidad[34], sin embargo poca aplicabilidad en la práctica clínica y epidemiológica. El punto de corte (en el caso concreto de la TC) del área de grasa visceral ≥ 130 cm² es el considerado por la mayoría de los estudios como exceso de tejido adiposo visceral y de riesgo para desarrollo de alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares y otras morbilidades[35].

Un nuevo método para la evaluación de la distribución y función del tejido graso es el índice adipositario visceral (IAV), el cual se describe como un modelo matemático empírico, específico de género, basado en mediciones antropométricas (IMC y CA) y parámetros funcionales (triacilglicéridos y HDL-Colesterol) indicativos de la distribución y función del tejido adiposo[36]. Dicho modelo matemático fue construido basado en una ecuación que expresa la relación lineal entre el IMC y la CA con el riesgo cardiovascular observada en individuos normopesos, sobrepesos y obesos, la cual muestra una fuerte correlación con los depósitos viscerales grasos determinados por resonancia magnética nuclear; posteriormente se agregaron niveles corregidos de TG y HDL-C para las poblaciones descritas y así complementar el parámetro función (o más bien disfunción) de dicho tejido adiposo[36].

En los últimos años han sido reportadas más de 30 publicaciones, en las cuales se evaluó la capacidad del IAV para expresar la "disfunción del tejido adiposo" y el riesgo cardiometabólico asociado[37]. En una muestra de 1.498 individuos de una población caucásica el IAV mostró una fuerte asociación independiente tanto con eventos cardiovasculares (OR: 2,45; IC 95%: 1,52-3,95) como con eventos cerebrovasculares (OR: 1,63; IC 95%: 1,06-2,50), demostrando a través de análisis tipo curva COR un mejor perfil de sensibilidad y especificidad en detectar dichos eventos en comparación con sus componentes individuales (CA, IMC, HDL-C y TG)[36]. Así mismo, ha demostrado un buen poder predictivo para complicaciones metabólicas como la DM tipo 2[38], y correlación significativa con adipoquinas inflamatorias y otros componentes de la disfunción adipositaria[37]. Tomando en cuenta su fácil aplicabilidad en la atención primaria y su bajo costo, constituye una propuesta atractiva en la identificación de un marcador clínico en detección precoz del desarrollo del síndrome metabólico establecido o algún evento cardiovascular. Desafortunadamente, hasta el día de hoy, no existen estudios prospectivos bien diseñados, que permitan evaluar el poder predictivo del IAV en lo concerniente a riesgo cardiovascular a largo plazo.

Por otro lado, otro indicador de adiposidad visceral en investigación activa es la medición del tejido adiposo epicárdico o grasa epicárdica mediante ecocardiografía; la grasa epicárdica constituye un depósito graso que cubre alrededor del 80% de la superficie cardíaca, representando un 20% del peso del órgano[39], por lo tanto, se considera un ejemplo de tejido adiposo visceral. Éste depósito graso es una fuente importante de citoquinas y hormonas, actuando como una glándula sobre los tejidos locales[40], regula a través de mecanismos paracrinos la fisiología cardíaca y de sus vasos sanguíneos. También ha sido reportado que el tejido adiposo epicárdico actúa como un reservorio energético para los cardiomiocitos, los cuales dependen de la oxidación de ácidos grasos como fuente de energía[41]. Se ha demostrado que el incremento del grosor adipositario epicárdico incrementa enormemente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico[42], convirtiéndose en una nueva diana terapéutica para estrategias de prevención primaria y secundaria.

La esteatosis cardíaca o más específicamente la acumulación miocárdica de triacilglicéridos es un componente de la acumulación ectópica grasa así como también un marcador de riesgo cardiometabólico. Está descrita en mayor proporción en individuos obesos[43], en sujetos con intolerancia oral a los carbohidratos[44] y en personas con DM2[45]. En estas poblaciones, la acumulación de grasa epicárdica tiene consecuencias metabólicas nocivas, incluyendo alteraciones en la oxidación de lípidos, estrés oxidativo y defectos

mitocondriales. Ésta lipotoxicidad cardíaca es considerada un reflejo de los efectos deletéreos de la acumulación de lípidos y otras toxinas producidas en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos en el miocardio[46].

Con respecto a su medición, el grosor de la grasa epicárdica (cuando es medido por ecocardiograma) se realiza en la pared libre del ventrículo derecho en al menos dos locaciones, proyección longitudinal paraesternal y transversa paraesternal, usando la media de tres latidos consecutivos. Estas mediciones muestran buena correlación con los valores encontrados en RMN[47]. Otro punto controversial es el momento del ciclo cardíaco en el cual se realiza la medición, sin embargo la mayoría de los autores recomiendan realizarla durante la sístole para prevenir la deformación de la grasa epicárdica durante la diástole[48].

En nuestro medio se determinó, a través de análisis de curva operador receptor (COR), que un punto de corte de 5 mm de tejido adiposo epicárdico (TAE) medido por ecocardiografía, mostró una sensibilidad del 84% y una especificidad del 71% para predecir síndrome metabólico[49]. Estos resultados difieren de los descritos por Iacobellis y col[50], quienes encontraron en sujetos caucásicos que un valor de corte de TAE de 9,5 mm y 7,5 mm incrementa la sensibilidad y la especificidad para predecir SM en hombres y mujeres, respectivamente. Otro estudio en nuestra población determinó una relación inversa entre el grosor del TAE y niveles de adiponectina en individuos con SM[51], lo cual refleja el perfil disfuncional de la grasa epicárdica como depósito de grasa visceral y se plantea que la disminución de las concentraciones de adiponectina funcionaría como marcador bioquímico que expresa esta alteración.

Se puede concluir que los efectos deletéreos del exceso de adiposidad tienen gran importancia clínica. Aunque la reducción de la grasa corporal total sería ideal entre individuos obesos, el beneficio adicional de dirigir la reducción en depósitos grasos de localizaciones específicas, en individuos de alto riesgo cardiometabólico, representa un abordaje atractivo en un futuro no tan lejano. Todas aquellas estrategias dirigidas a revertir el fenómeno de adipocitopatía visceral podrían ser útiles en lograr la consecuente disminución de la morbimortalidad cardiovascular, ya que se lograría reducir la intolerancia a los carbohidratos, dislipidemias, hipertensión arterial y eventos trombóticos entre otros. Estudios longitudinales diseñados para revelar los beneficios de la reducción de los depósitos grasos en localizaciones viscerales y su impacto en eventos cardiometabólicos están siendo realizados en la actualidad y proponen proveer lucidez en esta área de investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morgen C, Sorensen T. Obesity: Global trends in the prevalence of overweight and obesity. Nat Rev Endocrinol 2014;10:513-514.
2. Cirilo B. Aspectos epidemiológicos de la obesidad en América Latina: los desafíos a futuro. Medwave 2012;12:e5289. doi:10.5867/medwave.2012.01.5289.
3. 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.
4. Cronin O, Morris D, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. Atherosclerosis 2013;228:316-323.
5. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. Obes Res 1998;6:51S-209S.
6. Bays HE. Adiposopathy is “sick fat” a cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2011;57:2461-2473.
7. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. Expert Rev Cardiovasc 2008;6:343-368.

8. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord 2008;28:12-21.

9. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature 2008;453:783-787.

10. Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB, Tchkonia T, Giorgadze N, Thomou T, Kirkland JL, Jensen MD. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans. Obesity (Silver Spring) 2010;18:1875-1880.

11. Zuk P, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 2002;13:4279-4295.

12. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. Arch Physiol Biochem 2008;114:267-76.

13. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:241-250.

14. Kim KH, Song MJ, Chung J, Park H, Kim JB. Hypoxia inhibits adipocyte differentiation in a HDAC independent manner. Biochem Biophys Res Commun 2005;333:1178-1184.

15. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. FEBS J 2009;276:5738-5746.

16. Bays H, Mandarino L, DeFronzo R. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:463-478.

17. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010;53:1270-1287.

18. Perreault L, Bergman B, Hunerdosse D, Playdon MC, Eckel RH. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans. Obesity 2010;18:1524-1531.

19. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes 2004;53:2735-2740.

20. Lebovitz H, Banerji M. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. Diabetes Care 2005;28:2322-2325.

21. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest 2006;116:3015-3025.

22. Odegaard J, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. Science. 2013;339:172-177.

23. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012;489:242-249.

24. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol 2009;9:313-323.

25. Brandsma E, Houben T, Fu J, Shiri-Sverdlov R, Hofker MH. The immunity-diet-microbiota axis in the development of metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol 2015;26:73-81.

26. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:685-711.

27. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. Int J Obes 2002;26:S28-38.

28. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 2010;285:17271-17276.

29. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd P, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr 2000;72:694-701.

30. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006;368:666-678.

31. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor?. Lancet 2006;368:624-625.

32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952.

33. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J 2007;28:850-856.

34. Svendsen OL, Hassager C, Bergmann I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intra-abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry: comparison with computerized tomography. Int J Obes Relat Metab Disord 1993;17:45-51.

35. Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland L. Intra-abdominal adipose tissue values associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. Obes Res 1994;2:563-568.

36. Amato M, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care 2010;33:920-922.

37. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. Int J Endocrinol 2014;2014:730827. doi:10.1155/2014/730827.

38. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adipositrelated risk: type 2 Diabetes. Lipids Health Dis 2011;10:88.

39. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. Obes Rev 2007;3:253-261.

40. Iacobellis G, Malavazos E, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. Int J Biochem Cell Biol 2011;43:1651-1654.

41. Lima M, Balladares N, Mederico M, Nuccio J. Tejido adiposo epicárdico: ¿un nuevo blanco terapéutico en obesidad? Síndrome Cardiometabólico 2011;2:45-48.

42. Cikim S, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, Ozdemir R, Aladag M, Yologlu S. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. J Endocrinol Invest 2007;30:459-464.

43. Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4689-4695.

44. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, Parkka J, Lepomaki V, Maggio R, Parkkola R, Knuuti J, Nuutila P. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4472-4482.

45. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, Levine BD, Raskin P, Victor RG, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. Circulation 2007;116:1170-1175.

46. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. Biochim Biophys Acta 2010;1801:311-319.

47. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. J. Clin Endocrinol Metab 2003;88:5163-5168.

48. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:1311-1319.

49. Lima M, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Punto de corte de espesor de tejido adiposo epicárdico para predecir síndrome metabólico en población venezolana. Endocrinol Nutr 2013;60:570-576.

50. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. Obesity (Silver Spring) 2008;16:887-892.

51. Lima M, López G, Odreman R, Donis JH, Paoli M. Epicardial adipose tissue thickness and its association with adiponectin in metabolic syndrome patients from Mérida, Venezuela. Arq Bras Endocrinol Metab 2014;58:352-361.

ORIGINAL

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-α, LA INTERLEUQUINA-8 Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES OBESAS

Ramírez Alvarado María Matilde[1,2], Sánchez Roitz César Oscar[3].

[1]Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. [2]Departamento de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. [3]Laboratorio Clínico Cesar Sánchez Font. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 78-85

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y los índices de la resistencia a la insulina y la función de la célula β tales como el Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) y el Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula-β (HOMA-β) en mujeres obesas.

Métodos: Se estudió un grupo de 19 mujeres normopeso (IMC 21,6 ± 1,8 kg/m^2) y un grupo de 21 mujeres obesas (IMC 35,3 ± 5,3 kg/m^2). Se midieron los niveles en ayuno de IL-8, TNF-α, glucemia e insulinemia. Se calculó el HOMA-IR y el HOMA-β. Se determinaron las correlaciones entre las variables.

Resultados: No se encontró diferencia significativa de los niveles séricos de la IL-8 (p= 0,30) y del TNF-α (p= 0,32) entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso. No se observó correlación entre el HOMA-IR y los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas ni en mujeres normopeso. Se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR y los niveles séricos de TNF-α tanto en mujeres obesas como con normopeso. No se observó correlación entre el índice HOMA-β y los niveles séricos de IL-8 ni TNF-α en mujeres obesas ni en mujeres normopeso.

Conclusión: Los niveles séricos de TNF−α se correlacionan con el HOMA-IR en mujeres obesas y en mujeres normopeso, lo cual relaciona al TNF−α con la resistencia a la insulina.

Palabras claves: IL-8, TNF-α, obesidad, inflamación, resistencia a la insulina.

TUMOR NECROSIS FACTOR-α (TNF-α), INTERLEUKIN-8 (IL-8) AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE WOMEN

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the relationship between serum interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels to indices of insulin resistance and β cell function such as Model Homeostasis Determination of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Model Determination Homeostasis Cell Function-β (HOMA-β) in obese women.

Methods: Nineteen normal weight women (BMI 21.6 ± 1.8 kg/m^2) and a group of 21 obese women (BMI 35.3 ± 5.3 kg/m^2) were studied. Levels of IL-8, TNF-α, glycemia and insulinemia were measured in fasting. HOMA-IR and HOMA-β were calculated.

Articulo recibido en: Septiembre 2016. **Aceptado para publicación en:** Enero 2017.
Dirigir correspondencia a: María Matilde Ramírez Alvarado. **Email:** mmramirez@uc.edu.ve

Results: No significant differences were found between serum IL-8 (p=0.30) and TNF-α (p=0.32) among obese women and normal weight women. No correlation between HOMA-IR and serum levels of IL-8 in obese women and normal weight women was observed. Positive correlation was observed between HOMA-IR index and serum levels of TNF-α in both obese women and normal weight women. No correlation was observed between HOMA-β index and serum levels of IL-8 and TNF-α in obese women and normal weight women. .

Conclusion: Serum levels of TNF-α are correlated with HOMA-IR in both obese women and normal weight women, which relate the TNF-α with insulin resistance.

Keywords: IL-8, TNF-α, obesity, inflammation, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI), las dislipidemias y la aterosclerosis han sido relacionadas con un estado de inflamación subclínica crónica observada en la obesidad. Se ha descrito que las citoquinas pueden ser producidas por tipos celulares tales como los adipocitos y las células no grasas del tejido adiposo. Además, estas citoquinas pueden actuar de manera local (autocrina/paracrina) y a nivel sistémico, y están implicadas en la disfunción del tejido adiposo siendo relacionadas bioquímicamente con la RI, la alteración en la liberación de ácidos grasos libres y el desarrollo de alteraciones del metabolismo hepático asociadas con la obesidad[1-3].

La interleuquina-8 (IL-8) es una citoquina implicada en la inflamación y en la adhesión y migración de neutrófilos y monocitos en el endotelio, lo cual puede contribuir a la infiltración de macrófagos y linfocitos en el tejido adiposo. La IL-8 puede ser producida por varios tipos celulares incluyendo el tejido adiposo[4], y su producción es activada por la glucosa[5,6]. Además, se ha descrito que la producción de IL-8 es inducida por la insulina en los macrófagos lo cual causa resistencia a la insulina en hepatocitos[7].

El Factor de Necrosis Tumoral-α (TNF-α) es una citoquina proinflamatoria y su expresión está incrementada en adipocitos de sujetos obesos y de sujetos con resistencia a la insulina[8]. Además, los sujetos obesos presentan mayores niveles séricos de TNF-α[9], y la pérdida de peso en obesos reduce los niveles séricos de TNF-α y la expresión del mRNA del TNF-α en tejido adiposo[10]. Por otro lado, el TNF-α tiene un efecto sobre el metabolismo ya que disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina en adipocitos[11] y en células HepG2 (línea celular humana de carcinoma hepatocelular)[12].

La IL-8 y el TNF-α desarrollan un papel importante en las condiciones fisiopatológicas asociadas a la obesidad como la RI, por lo que este estudio tiene por objetivo determinar la relación entre los niveles séricos de IL-8 y el TNF-α y los índices de la resistencia a la insulina y la función de la célula β tales como el HOMA-IR y el HOMA-β en mujeres obesas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio analítico, transversal y correlacional. La población del estudio estuvo conformada por un grupo de 19 mujeres normopeso con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m^2 con edades comprendidas entre 23 y 45 años, y un grupo de mujeres obesas conformado por 21 mujeres con IMC superior a 30 kg/m^2, con edades comprendidas entre 24 y 45 años. Para la definición de los grados de obesidad se siguieron los criterios de la OMS[13]: sobrepeso con un IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2, obesidad grado I con IMC entre 30 y 34,9 kg/m^2, obesidad grado II con IMC entre 35 y 39,9 kg/m^2, obesidad grado III con IMC mayor de 40 kg/m^2. De las 21 mujeres obesas, 10 presentaron obesidad grado I, 6 presentaron obesidad grado II, y 5 presentaron obesidad grado III. Las mujeres del estudio fueron evaluadas por la consulta de medicina general en la Clínica Dr. Rafael Guerra Méndez, Valencia-Edo. Carabobo, y no presentaron antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedad renal o hepática, enfermedad hema-

tológica, hipotiroidismo, infarto en el año anterior, revascularización, enfermedad sistémica inflamatoria ni infección. Las mujeres incluidas en el estudio tampoco tomaban medicamentos hipoglucemiantes ni presentaron un cambio de su peso mayor al 10% en los últimos 3 meses. A todas las mujeres del estudio se les realizó una historia médica y un examen físico completo antes de participar en el estudio. Se cumplió con las recomendaciones éticas planteadas por la Declaración de Helsinki y todas las participantes firmaron el consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Antropometría: El peso corporal fue medido utilizando una balanza digital calibrada marca Tanita; las mediciones se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. La estatura fue medida con un tallímetro de pared marca Detecto con una precisión de 1 mm, y la determinación se hizo con los sujetos descalzos y en inspiración profunda. Se calculó el IMC como el peso corporal dividido por la talla al cuadrado y expresado en kg/m^2. La circunferencia de cintura (CC) se midió en la menor circunferencia entre el borde de la última costilla y la cresta ilíaca con los sujetos en posición erecta. La circunferencia de la cadera se midió en la mayor circunferencia entre la cintura y el muslo. El índice cintura cadera (ICC) se calculó como la circunferencia de la cintura dividido entre la circunferencia de la cadera en centímetros.

Tensión arterial: La tensión arterial se midió en reposo utilizando un esfingomanómetro de mercurio calibrado. La tensión arterial fue tomada en dos ocasiones con intervalo de 5 minutos, tomándose la media de ambas mediciones.

Análisis Bioquímicos: Para la determinación de colesterol total, colesterol-HDL (cHDL), triglicéridos, glucosa, insulina, recuento de leucocitos, IL-8 y TNF-α, de cada sujeto se tomó una muestra de sangre en ayuno de la vena antecubital. Para la determinación de los valores séricos de IL-8 y TNF-α las muestras se congelaron a –20 ºC. La hematología completa se realizó en muestras tomadas con ácido edético usando un analizador Coulter Counter (Coulter, Miami, FL, EEUU.). Los valores de colesterol-LDL (cLDL) se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald[14]. La glucosa sérica se determinó por el método enzimático usando un analizador Vitros Chemistry System 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, Jhonson-JhonsonCompany, Rochester, NY, EEUU.). La concentración de insulina sérica se determinó por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida utilizando el analizador Immulite (EURO/DPC, UK), con una sensibilidad del método de 2 µIU/mL y un coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 4,0%, y 5,1% respectivamente. Las concentraciones séricas de IL-8 se determinaron utilizando el kit de ELISA IL-8 US ultrasensible de la marca BioSource (BioSource International, Inc., USA) con una curva estándar en el rango de 0,0-25,0 pg/mL y un límite de detección del método menor de 100 fg/mL y una variación interensayo del 6,2%. Los valores de referencia para la IL-8 son 2,5-7,2 pg/mL. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 5,4%, y 6,2% respectivamente. Las concentraciones séricas de TNF-α se determinaron utilizando el kit de ELISA de alta sensibilidad (R&D Systems Europe, Ltd, Reino Unido) con una curva estándar en el rango de 0,5-32,0 pg/mL con una sensibilidad de 0,12 pg/mL. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 5,3%, y 8,3% respectivamente.

Índices de resistencia a la insulina y función de las células-beta: Los índices de secreción de la insulina y de la RI se hicieron según los siguientes cálculos[15]:

Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR). HOMA-IR: Io x Go / 22,5, donde Io es la concentración de insulina en ayunas (µU/mL) y Go es la glucemia en ayunas (mmol/L). Los valores bajos de HOMA-IR indican mayor sensibilidad a la insulina, mientras que valores altos de HOMA-IR indican menor sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina). Se utilizó 2,5 como punto de corte de HOMA-IR para evaluar la RI.

Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula-β (HOMA-β). HOMA-β:

20 x Io / (Go – 3,5), donde Io es la insulina en ayunas (mu/mL) y Go es la glucemia en ayunas (mmol/L). HOMA-β mide la secreción de insulina y es un indicador de la función de las células-β pancreáticas.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistix 8.0. Para determinar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Los valores de edad, CC e ICC presentaron una distribución normal, por lo que las diferencias entre los grupos se evaluaron con el *t* de Student´s. Los valores de IMC, insulina, presión sistólica, presión diastólica, leucocitos, glucemia, IL-8, TNF-α HOMA-IR y HOMA-β no presentaron una distribución normal por lo que se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test para determinar las diferencias entre los grupos. La relación entre las variables se determinó con un análisis de regresión simple y correlación de Pearson. Para todas las pruebas estadísticas se usó como criterio de significación un valor de $p<0,05$ y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Características clínicas de los grupos de estudio: Las características antropométricas y bioquímicas de los grupos estudio se presentan en la Tabla I. Los grupos obesos y normopeso son comparables en edad. Las mujeres obesas presentaron mayor IMC (p= 0,00001), mayor CC (p= 0,00001) y mayor ICC (p= 0,0007) que las mujeres normopeso. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de glucemia en ayunas (p= 0,01), insulina en ayunas (p= 0,00001), presión sistólica (p= 0,0027) y presión diastólica (p= 0.008) en comparación con las mujeres normopeso. Además, las mujeres obesas presentaron menores niveles de cHDL (p= 0,008) y mayores niveles de triglicéridos (p= 0,001) al compararlas con las normopeso, lo que representan clásicos factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a los índices de resistencia a la insulina, las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA-IR (p= 0,00001) y HOMA-β (p= 0,0025) que las mujeres normopeso. Un 47,6% (10 de 21) de mujeres obesas presentaron un índice HOMA-IR superior a 2,5 con un rango de 0,61-9,9, mientras que ninguna de las normopeso mostró valores de índice HOMA-IR superior a 2,5, presentando un rango de 0,36-1,53.

Valores de IL-8 y TNF-α en los grupos de estudio: En la Tabla I se muestra que no se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de la IL-8 (p= 0,30) y del TNF-α (p= 0,32) entre las mujeres obesas y con normopeso.

Correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de IL-8 y TNF-α en los grupos de estudio: En la Tabla II se muestra la correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de IL-8 y TNF-α en los grupos estudio. No se observó correlación entre el HOMA-IR y HOMA-β y los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas y con normopeso. Se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR y los niveles séricos de TNF-α en ambos grupos. No se observó correlación entre el índice HOMA-β y los niveles séricos de TNF-α en los grupos estudio.

Correlación entre la insulinemia, la glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 y TNF-α en los grupos de estudio: La Tabla III muestra la correlación entre la insulinemia y la glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 y TNF-α en los grupos estudio. Se observó correlación positiva entre la insulinemia en ayuno y los niveles séricos de TNF−α en mujeres normopeso y obesas. No se observó correlación entre los niveles de insulinemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 en ninguno de los grupos estudio. No se observó correlación entre los niveles de glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 ni TNF−α en ninguno de los grupos estudio.

DISCUSIÓN

Se ha descrito que la IL-8 es producida y liberada por el tejido adiposo[4], por lo que se puede inferir que las mujeres obesas con mayor tejido adiposo

Tabla I. Características clínicas de los grupos de estudio

Variables	Grupo normopeso (n = 19)	Grupo obeso (n = 21)
Edad (años)	31,8 ± 7,8	35,8 ± 6,8
IMC (kg/m^2)	21,6 ± 1,8	35,3 ± 5,3*
CC (cm)	73,3 ± 7,0	102,1 ± 16,9*
ICC	0,79 ± 0,05	0,82 ± 0,06*
Presión sistólica (mmHg)	96,5 ± 11,4	111,3 ± 13,0*
Presión diastólica (mmHg)	64,7 ± 7,0	72,7 ± 10,3*
Colesterol total (mg/dL)	176,8 ± 36,4	171,3 ± 35,1
cHDL (mg/dL)	54,3 ± 17,5	46,1 ± 15,1*
cLDL (mg/dL)	101,7 ± 33,7	103,9 ± 25,3
Triglicéridos (mg/dL)	104,3 ± 60,1	110,9 ± 37,5*
Glucemia en ayuno (mg/dL)	81,2 ± 7,8	91,1 ± 5,4*
Insulina en ayuno (µU/mL)	4,2 ± 1,7	14,4 ± 8,2*
Leucocitos x 103	6,6 ± 1,7	6,9 ± 1,0
HOMA-IR	0,85 ± 0,37	3,30 ± 2,06*
HOMA-β	94,4 ± 45,2	177,71 ± 77,85*
IL-8 (pg/mL)	5,72 ± 3,02	5,19 ± 3,96
TNF-α (pg/mL)	5,98 ± 2,54	5,43 ± 3,11

Los datos se expresan como la media + DE. CC: Cincunferencia de cintura. ICC Índice cintura/cadera. cHDL: Colesterol de la lipoproteína de alta densidad. cLDL: Colesterol de la lipoproteína de baja densidad. IL-8: Interleuquina-8. TNF-α: Factor de necrosis tumoral α.
* p< 0,05 en mujeres obesas vs. mujeres normopeso.

Tabla II. Correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en los grupos de estudio.

Variables	Grupo r	Normopeso (n = 19) p	Grupo r	Obeso (n=21) p
IL-8 (pg/mL)				
HOMA-IR	0,16	0,51	0,12	0,59
HOMA-β	0,13	0,60	0,33	0,14
TNF-α (pg/mL)				
HOMA-IR	0,46	0,045	0,50	0,02
HOMA-β	0,32	0,19	0,41	0,07

Tabla III. Correlación entre la insulinemia, la glucemia en ayuno y los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en los grupos estudio.

Variables	Grupo r	Normopeso (n = 19) p	Grupo r	Obeso (n=21) p
Insulina en ayuno (µU/mL)				
IL-8 (pg/mL)	-0,19	0,45	0,14	0,54
TNF-α (pg/mL)	0,47	0,04	0,51	0,019
Glucemia en ayuno (mg/mL)				
IL-8 (pg/mL)	-0,02	0,92	-0,10	0,68
TNF-α (pg/mL)	0,12	0,63	-0,22	0,35

pudiesen tener niveles séricos elevados de IL-8. En el presente estudio no se encontró diferencia en los niveles séricos de IL-8 entre mujeres normopeso y obesas. Resultados similares han sido reportados por otros grupos donde tampoco encontraron diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos normopeso y sujetos obesos[16]. Sin embargo, otros estudios han reportado mayores niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos en comparación con sujetos normopeso, describiendo además que los niveles séricos de IL-8 se correlacionan positivamente con el IMC[17,18]. Los resultados de los niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos han sido contradictorios. Nuestros resultados coinciden con aquellos investigadores que no reportan diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos obesos y sujetos normopeso, lo que hace suponer que aunque el tejido adiposo tiene capacidad de producir IL-8, esta producción contribuye poco con los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas. El hecho de que no se observen diferencias en los niveles séricos de IL-8 en mujeres normopeso y mujeres obesas, no descarta que el tejido adiposo pueda producir IL-8 la cual puede actuar sobre el mismo tejido adiposo de una manera paracrina.

En los resultados de este estudio no se observó correlación entre HOMA-IR, glucemia e insulinemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8. Se ha reportado que la incubación de fragmentos de tejido adiposo con insulina no tiene ningún efecto sobre la producción de IL-8[4]. Nuestros resultados concuerdan con los resultados de Herders y cols.[19] quienes no observaron relación entre los niveles séricos de IL-8 en individuos normoglucémicos con tolerancia normal a la glucosa, pero si observaron relación entre los niveles séricos de IL-8 y la diabetes tipo 2. Por lo tanto, parece que la regulación por incremento de IL-8 y su relación con la resistencia a la insulina puede desarrollarse durante las diferentes etapas desde la intolerancia a la glucosa hasta el desarrollo de la diabetes.

El índice HOMA-β mide la función de la célula-β a partir de la insulina y glucemia en ayuno. El índice HOMA-β se encontró elevado en mujeres obesas en comparación con mujeres normopeso, lo que representa una alteración manifiesta de la secreción de insulina de las mujeres obesas respecto a las mujeres normopeso. Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia compensatoria, ante el HOMA-IR elevado que indica un incremento de la insulino-resistencia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina por parte de la célula-β pancreática en obesas. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA-β pero no presentaron mayores niveles séricos de IL-8 ni de TNF-α, además, en este estudio no se observó correlación entre HOMA-β y los niveles séricos de IL-8 ni de TNF-α, lo cual no demuestra una relación entre la hiperinsulinemia compensatoria y los mayores niveles de moléculas citoquinas y moléculas proinflamatorias.

El TNF−α ha sido investigado por su papel en el desarrollo de complicaciones atribuibles a la obesidad. Se ha reportado la mayor expresión de mARN de TNF−α así como mayor secreción de esta molécula en tejido adiposo de sujetos obesos[20]. También se ha descrito que el TNF−α induce importantes cambios metabólicos en el transporte de glucosa y en el metabolismo lipídico que inducen la resistencia a la insulina, inhibe a la lipoproteínlipasa y estimula la lipogénesis hepática[21,22].

En este estudio no se observó diferencia en los niveles séricos de TNF−α entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso. Estos resultados concuerdan con reportes de otras investigaciones[23], donde describen no observar diferencias entre los niveles séricos de TNF−α entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso, pero si observan una mayor expresión del mARN de TNF−α en el tejido adiposo de las mujeres obesas en comparación con las mujeres normopeso, sugiriendo que cambios en el tejido adiposo en la producción de moléculas proinflamatorias como el TNF−α pueden preceder la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.

En este estudio se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR, la insulinemia y los niveles séricos de TNF-α tanto en mujeres obesas como en mujeres normopeso, tal como

han reportado otros grupos[23]. Estos resultados concuerdan con estudios realizados en modelos de resistencia a la insulina mediada por TNF−α que indican que el TNF−α induce la resistencia a la insulina por varios mecanismos, siendo el principal la capacidad del TNF−α de inhibir la señalización intracelular del receptor de insulina[24,25], a través de la inhibición del substrato del receptor de insulina-1 (IRS-1) haciendo a esta molécula un pobre sustrato para fosforilación de los residuos de tirosina mediada por el receptor de insulina, y por tanto, disminuyendo la amplificación intracelular de la señal del receptor insulínico, generando un estado de resistencia a la insulina, que trae consecuencias sobre el metabolismo celular.

El transporte de glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por una familia de moléculas llamadas transportadores de glucosa (GLUT). El GLUT4 se encuentra almacenado en vesículas en el citosol de las células siendo movilizadas las vesículas a la membrana celular por acción de la insulina, favoreciendo el movimiento de glucosa desde la sangre al interior de las células. Se ha descrito que el tratamiento de adipocitos humanos en cultivo con TNF-α disminuye la expresión del mARN de GLUT4[26]. Los tejidos sensibles a la acción de la insulina, tales como el tejido adiposo, músculo esquelético y cardiaco, muestran incremento en la entrada de la glucosa a la célula cuando se estimula mediante insulina, debido a la activación del GLUT4. Esta activación está alterada debido a la exposición de las células al TNF-α, con disminución en la función de GLUT4, lo cual favorece la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

Este estudio presenta ciertas limitaciones, tales como el escaso número de pacientes y el carácter transversal de la investigación.

En conclusión, los niveles séricos de IL-8 no se correlacionan con el HOMA-IR, HOMA-β, glucemia e insulinemia en ayuno, lo cual indica poca vinculación entre la IL-8 y la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa. Los niveles séricos de TNF−α se correlacionan con el HOMA-IR tanto en mujeres obesas como en mujeres normopeso, lo cual relaciona al TNF−α con la resistencia a la insulina, sugiriendo que esta citoquina puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad como la diabetes. Las investigaciones a realizar deben ir conducidas a determinar los distintos factores que inducen el estado de inflamación subclínica en sujetos obesos, lo cual puede llevar a blancos terapéuticos para prevenir las complicaciones relacionadas con la obesidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest 2011;121:2111-2117.

2. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral-α, la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. Nutr Hosp 2012;27:1751-1757.

3. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Blüher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1304-1310.

4. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. J Clin Enocrinol Metab 2001;86:1267-1273.

5. Srinivasan S, Yeh M, Danziger EC, Hatley ME, Riggan AE, Leitinger N, Berliner JA, Hedrick CC. Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8. Circ Res 2003;92:371-377.

6. Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. Diabetologia 1999;42:117–118.

7. Manowsky J, Camargo RG, Kipp AP, Henkel J, Püschel GP. Insulin-induced cytokine production in macrophages causes insulin resistance in hepatocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016;310:E938-E946.

8. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interlekin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin resistant subjects. J Biol Chem 2003;278:45777-45784.

9. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. Metabolism 2004;53:1268-1273.

10. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2907-2910.

11. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H, Kaser S, Kaser A, Tilg H. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor expression. Gut 2010;59:1259-1264.

12. Gupta D, Varma S, Khandelwal RL. Long-term effects of tumor necrosis factor-alpha treatment on insulin signaling pathway in HepG2 cells and HepG2 cells overexpressing constitutively active Akt/PKB. J Cell Biochem 2007;100:593-607.

13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland, 2000.

14. Friedewald WT, Levy RI, Fredickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;8:499-502.

15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419.

16. Bruun JM, Pedersen SB, Kristenes K, Ricelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alfa by weight loss. Obes Res 2002;10:499-506.

17. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. Int J Obes 2006;30:1347-1355.

18. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpieñ A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4602-4606.

19. Herder C, Haastert B, Müller-Scholze S, Koenig W, Thorand B, Holle R, Wichmann HE, Scherbaum WA, Martin S, Kolb H. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). Diabetes 2005;54 Suppl 2:S11-17.

20. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995;95:2409-2415.

21. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E745-E751.

22. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. Circ Res 2005;96:1042-1052.

23. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophagues in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. PLoS One 2016;11:e0154003-e0154017.

24. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. Arch Physiol Biochem 2008;114:183-194.

25. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. Curr Dir Autoimmun 2010;11:145-156.

26. Hauner H, Petruschke T, Russ M, Röhrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. Diabetologia 1995; 38: 764-771.

Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Darwing Villalta, Yajaira Briceño, Tibisay Miranda, Mariángel Abbate, Gustavo Hernández, Mariela Paoli.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 86-97

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínicas, de laboratorio y los factores de riesgo asociados para la presentación de dislipidemia, de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de la Unidad de Endocrinología del IAHULA.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en la data de 63 pacientes con DM1. Se recolectaron de su última consulta, edad, sexo, examen físico, tratamiento y datos de laboratorio para establecer el control metabólico.

Resultados: El 56% de los pacientes era del sexo masculino y 44% del femenino, la edad promedio fue 17,43±8,89 años con rango de 3 a 44 años, la mayoría entre 11 y 18 años. El normopeso predominó (69,8%), seguido por sobrepeso-obesidad (27,9%), siendo éste más frecuente en el sexo femenino (50% vs 11,5%; p=0,008). El 73% presentó mal control metabólico, sin diferencias por sexo, edad y estado nutricional. El 60,3% presentó dislipidemia, principalmente hipercolesterolemia (cTotal alto 42,9% y cLDL alto 27%), seguida por elevación de triglicéridos (17,5%) y en menor frecuencia cHDL bajo (14,3%). La dislipidemia se asoció de manera significativa con sexo femenino, sobrepeso-obesidad y mal control metabólico (p<0,03). El mal control metabólico fue el factor más influyente en la presentación de dislipidemia y representó un riesgo 6 veces mayor de padecerla.

Conclusión: En este grupo de pacientes con DM1 se observó una alta frecuencia de dislipidemia, principalmente hipercolesterolemia, en asociación con el mal control metabólico, el sexo femenino y el sobrepeso-obesidad. Son necesarias diferentes estrategias terapéuticas para evitar el exceso de peso y mejorar el control metabólico.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 1, dislipidemia, control metabólico.

Dyslipidemia and Type 1 Diabetes Mellitus: Characteristics and risk factors associated with patients of the Autonomous Institute of the Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

ABSTRACT

Objective: To know the clinical and laboratory characteristics and the associated risk factors for the presentation of dyslipidemia of the patients with type 1 Diabetes Mellitus (T1D) from the Endocrinology Unit of the IAHULA.

Articulo recibido en: Febrero 2017**. Aceptado para publicación en:** Mayo 2017.
Dirigir correspondencia a: Darwing Villalta. **Email:** darwingvillalta@hotmail.com

Methods: Observational, retrospective and descriptive study, based on the data from 63 patients with T1D. Age, sex, physical examination, treatment, and laboratory data to establish metabolic control, were collected from the last visit.

Results: Fifty-six percent of patients were male and 44% female, mean age was 17.43 ± 8.89 years with a range of 3 to 44 years. Most were in the range of 11-18 years. The normal weight predominated in 69.8%, followed by overweight-obesity in 27.9%, this being significantly more frequent in females (50% vs 11.5%; p=0.008). Seventy-three percent had poor metabolic control, with no differences by sex, age and nutritional status. The 60.3% had dyslipidemia, mainly hypercholesterolemia (high Total-c 42.9% and high LDL-c 27%), followed by elevated triglycerides (17.5%) and less frequently low HDL-c (14.3%). Dyslipidemia was significantly associated with female sex, overweight-obesity and poor metabolic control (p <0.03). Poor metabolic control was the most influential factor in the presentation of dyslipidemia and represents a 6-fold increased risk of developing it.

Conclusion: In this group of patients with DM1 a high frequency of dyslipidemia, mainly hypercholesterolemia was observed, in association with poor metabolic control, female sex and overweight-obesity. Different therapeutic strategies are needed to prevent excess weight and improve metabolic control.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, dyslipidemia, metabolic control.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja, crónica, que requiere cuidados médicos continuos con estrategias para la reducción de múltiples factores de riesgo, más allá del control glucémico[1]. La presencia de dislipidemia incrementa la frecuencia y severidad de las complicaciones crónicas asociadas a diabetes[2], las cuales comprenden nefropatía, neuropatía, retinopatía y condiciones cardiovasculares que afectan la expectativa y calidad de vida de estos pacientes[3].

Varias organizaciones profesionales como la American Diabetes Association (ADA)[4], American Academy of Pediatrics[5], International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes[6], recomiendan intensificar el control de la glucemia, dieta saludable y ejercicio como terapia inicial para la dislipidemia en jóvenes con DM1[7].

La fisiopatología de las anormalidades lipídicas no ha sido completamente dilucidada, pero la hiperglucemia e hiperinsulinemia periférica, como resultado de la administración de insulina subcutánea, probablemente desempeñen un rol[8]. En caso de mal control metabólico, los pacientes con DM1 pueden presentar incremento en triglicéridos plasmáticos, debido al aumento en la producción de lipoproteína de muy baja densidad (very low-density lipoprotein-VLDL), promovida por la mayor concentración de ácidos grasos libres circulantes, secundario a la deficiencia relativa de insulina[9,10]. Estos pacientes también presentan niveles de colesterol de la lipoproteína de baja densidad (low-density lipoprotein-cLDL) elevados comparados con individuos no diabéticos y con pacientes con DM1 con buen control metabólico[11].

La insulina juega un rol central en el metabolismo de los lípidos[12]. En el tejido adiposo inhibe la lipasa sensible a hormonas, ejerciendo un efecto antilipolítico, de este modo promueve el depósito de triglicéridos en los adipocitos y reduce la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo a la circulación. En no diabéticos, puede inducir disminución de 67% del contenido de triglicéridos de las VLDL[13]. La insulina reduce la producción de VLDL al disminuir los ácidos grasos libres circulantes, que son sustratos para su formación, y también por un efecto inhibidor directo en los hepatocitos[14].

En los pacientes con control glucémico óptimo, los triglicéridos plasmáticos pueden encontrarse normales o discretamente disminuidos. Esto puede deberse a la menor producción de VLDL, debido a niveles aumentados de insulina plasmática como consecuencia de la administración subcutánea de insulina[15]. También la hiperinsulinemia periférica puede estar asociada con un aumento de la actividad de lipoprotein lipasa (LPL), que podría ser un

factor adicional responsable de la reducción de triglicéridos plasmáticos[16].

Se ha descrito que en los pacientes con adecuado control metabólico el cLDL puede estar disminuido en plasma como consecuencia de esa menor producción de VLDL; adicionalmente, el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (high-density lipoprotein: cHDL) puede encontrarse normal o ligeramente aumentado[17] a expensas del incremento de la subfracción HDL_2 y HDL_3, como consecuencia del incremento de la actividad de LPL y actividad de lipasa hepática normal secundaria a la hiperinsulinemia periférica[18].

Dado que como se ha señalado, los pacientes con DM1 presentan desórdenes en los lípidos, que pueden promover la aterogénesis[8], con consecuencias trascendentales para los pacientes, se planteó este estudio, con el fin de conocer las características clínicas, de laboratorio y los factores de riesgo asociados con la presentación de dislipidemia, de los pacientes con DM1 del Servicio de Endocrinología del IAHULA

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con base en la data de un estudio previo[19] donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 105 pacientes con DM1, que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). En el actual análisis se incluyeron 63 pacientes cuyos valores de lípidos habían sido reflejados en la historia clínica. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, examen físico, tratamiento, datos de laboratorio y control metabólico en su última consulta.

Con base en los hallazgos del examen físico se calculó el índice de masa corporal (IMC) para determinar el estado nutricional de los pacientes según la fórmula de Quetelec ($IMC=Peso/Talla^2$) y se consideraron como referencia las tablas venezolanas de FUNDACREDESA[20] en menores de 18 años: obesidad si el IMC es >percentil (pc) 97, sobrepeso si es > pc 90 y ≤ pc 97, normopeso si se encuentra entre pc 10 y pc 90 y bajo IMC si se encuentra <pc 10. En mayores de 18 años se consideró IMC según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud[21] así: bajo peso < 18,50 kg/m^2 de superficie corporal, normal entre 18,50 -24,99 kg/m^{2}SC; sobrepeso entre 25-29,99 kg/m^{2}SC y obesidad mayor a 30 kg/m^{2}SC.

Para determinar el control metabólico se tomó el valor de la HbA1c de la última consulta. Según la ADA 2017, buen control: <7,5%; mal control >7,5%, para todos los rangos de edad de la infancia[22], y en los adultos, se consideró buen control si la HbA1c era menor a 7%[24]. En caso de no contar con la determinación de HbA1c, se clasificaron según el promedio anual de la glucemia en ayunas, considerándose en todos los rangos de edad de la infancia buen control si los valores de glucemia estaban entre 90 y130 mg/dL[22] y en los adultos si se encontraban entre 80 y 130 mg/dL[23].

Los lípidos séricos fueron analizados empleando los siguientes puntos de corte: para el diagnóstico de colesterol total elevado se estableció > 170 mg/dL según FUNDACREDESA[24] (percentil 90 de la referencia nacional); el diagnóstico de triglicéridos elevados ≥ 100 mg/dL para niños entre 0 y 9 años y ≥ 130 mg/dL entre 10 y 19 años y colesterol HDL disminuido <40 mg/dL, con base a las recientes recomendaciones de la Sociedad Endocrina[25]. Se consideró colesterol LDL elevado, >100 mg/dL, según lo señalado por las estándares de la ADA 2017 para pacientes diabéticos[22].

El método para procesar lipidograma y glucemia, fue colorimétrico enzimático, y Hb1Ac por turbidimetría, la mayoría de ellos realizados en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA.

Análisis Estadístico: Las variables cuantitativas se presentaron en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas, ya que todas las variables mostraron una distribución normal y la asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado y la determinación de

Odds ratio cuando fue pertinente. Se realizó un análisis de regresión logística con la presencia o no de dislipidemia como variable dependiente y con las variables que tuvieron asociación significativa como variables independientes. Se tomó como significativo el valor de $p \leq 0,05$. Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 20.

RESULTADOS

Las características clínicas y paraclínicas de los 63 pacientes con DM1 al momento de su última evaluación médica se presentan en la Tabla 1. De los pacientes incluidos en el estudio, 28 fueron del sexo femenino (44%) y 35 del masculino (56%). El grupo etario más frecuente correspondió al categorizado en el rango entre 11 a 18 años de edad, con un total de 31 pacientes (49,2%) seguido de 20 pacientes mayores de 19 años que correspondieron al 31,7%.

El promedio de edad al ingreso de la población incluida en el estudio fue de 12,02 ±6,62 años, siendo la edad mínima 1 año y la máxima 31 años y el promedio de edad actual de los pacientes fue de 17,43 ±8,89 años, siendo la edad mínima 3 años y la máxima 44 años. La edad y su distribución fueron similares entre los sexos femenino y masculino.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio, el 69,8% (n=44) se encontraba en normopeso, seguido de 20,6% (n=13) en sobrepeso y 7,9% (n=5) en obesidad; sólo un paciente masculino se encontraba en la categoría bajopeso. El sobrepeso-obesidad fue significativamente más frecuente en el sexo femenino (50% vs 11,5%; p=0,008). Con respecto a la duración de la diabetes, el promedio de la población incluida en el estudio fue de 6,20 ±5,60 años, con un amplio rango que comprende desde 0,1 hasta 29 años de duración. Esta variable no presentó diferencia significativa con respecto al sexo.

Al considerar el control metabólico se denota que el 73% (n=46) presentó mal control, mientras que el 27% (n=17) exhibió buen control de la diabetes, sin diferencia significativa por sexo (Tabla I). A pesar de que hubo una mayor frecuencia de mal control en el grupo de pacientes de mayor edad (85% en ≥ 19 años vs

Tabla I. Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Variables	Femenino. n=28 (44%)	Masculino. n=35 (56%)	Total. n=63
Edad Ingreso (años)	12,00 ± 5,94	12,03 ± 7,21	12,02 ± 6,62 (1-31)
Edad Actual (años)	17,64 ± 7,73	17,26 ± 9,82	17,43 ± 8,89 (3-44)
Grupos Edad (años)			
≤ 10	4 (14,3)	8 (22,8)	12 (19,1)
11-18	14 (50,0)	17 (48,6)	31 (49,2)
≥ 19	10 (35,7)	10 (28,6)	20 (31,7)
IMC (kg/m^2)	24,19 ± 5,17	20,03 ± 4,38	21,88 ± 5,15
Estado Nutricional			
Bajopeso	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,6)
Normopeso	14 (50,0)	30 (85,7)*	44 (69,8)
Sobrepeso	10 (35,7)	3 (8,6)*	13 (20,6)
Obesidad	4 (14,3)	1 (2,9)	5 (7,9)
Duración (años)	6,81 ± 5,53	5,70 ± 5,69	6,20 ± 5,60 (0,1-29)
Control Metabólico			
Bueno	7 (25,0)	10 (28,6)	17 (27,0)
Malo	21 (75,0)	25 (71,4)	46 (73,0)

Datos en n (%) y X±DE. * p=0,008 vs femenino.

64,5% en 11-18 años y 75% en ≤ 10 años) y en el grupo con sobrepeso-obesidad (83,3% vs 68,9% en bajo-normopeso), estas diferencias no fueron significativas estadísticamente (datos no mostrados). Cabe destacar que el 87% de los pacientes usaban como tratamiento insulina NPH y cristalina y 13% usaban análogos de insulina (datos no mostrados).

En lo concerniente al punto de interés de este trabajo, la Figura 1 muestra la frecuencia de dislipidemia en los pacientes estudiados con DM1, y el tipo de lípido alterado. Se registró dislipidemia en 60,3% de los pacientes, presentándose más frecuentemente elevación del colesterol total (42,9%), seguido por la elevación del cLDL en 27% de la muestra, triglicéridos elevados en 17,5% de los pacientes y menos frecuentemente cHDL bajo (14,3%).

La dislipidemia fue más frecuente en el sexo femenino (75%, n=21) que en el masculino (48,6%, n=17), como se observa en la Figura 2. El riesgo de presentar dislipidemia fue 3 veces mayor si el paciente era de sexo femenino (Odds ratio: 3,176; IC95%: 1,076-0,374; p=0,033).

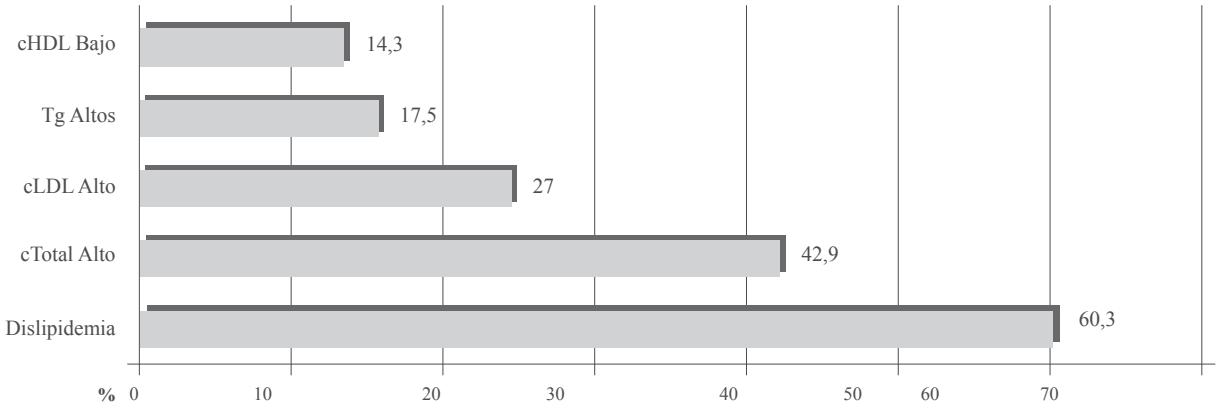


Fig. 1. Frecuencia de dislipidemia en los pacientes con diabetes tipo 1. Porcentajes

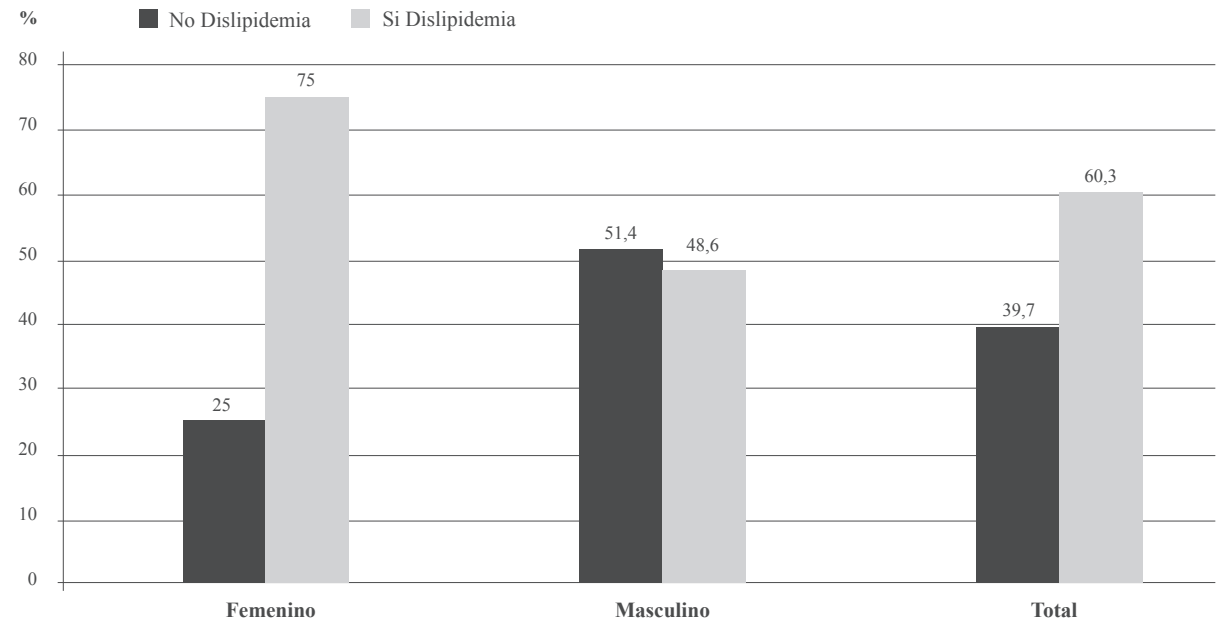


Fig. 2. Frecuencia de dislipidemia según sexo. Porcentajes. Odds ratio: 3,176 (IC95%: 1,076-0,374); p=0,033.

Al asociar la frecuencia de dislipidemia con los grupos de edad, se observa que el grupo ≥ 19 años mostró la mayor frecuencia de dislipidemia, 75% de los casos, seguido del grupo de 11 a 18 años, con 58,1% de dislipidemia, y la menor frecuencia se observó en el grupo de menor edad, con 41,7%, como se observa en la Figura 3. Esta asociación no llegó a ser estadísticamente significativa.

Para optimizar los cálculos estadísticos, y por la escasa frecuencia de pacientes con bajo IMC y con obesidad, el estado nutricional se agrupó en bajo-normopeso y sobrepeso-obesidad. La dislipidemia se asoció con una frecuencia estadísticamente mayor con sobrepeso-obesidad como se observa en la Figura 4, pues el 83,3% (n=15) de 18 pacientes presentaron dislipidemia, versus el 51,1% en pacientes con bajo-normopeso (p=0,018). Con base en estos hallazgos se estableció que el riesgo de presentar dislipidemia fue casi 5 veces mayor si el paciente presentaba sobrepeso-obesidad (Odds ratio: 4,783; IC95%: 1,215-18,830).

En la Figura 5 se muestra la asociación entre el control metabólico y la presencia o no de dislipidemia; se observó una clara y significativa mayor frecuencia de dislipidemia en pacientes con mal control metabólico en comparación con aquellos en buen control (71,7% n=33 vs 29,4% n=5; p=0,002). El riesgo de presentar dislipidemia fue 6 veces mayor si el paciente tenía mal control metabólico (Odds ratio: 6,09; IC95%: 1,790-20,737). Es de hacer notar que la duración de la diabetes, en este grupo de pacientes, no se asoció con la presencia de dislipidemia, el 51,6% (n=16) con duración de la diabetes menor a 5 años presentó dislipidemia y el 68,8% (n=22) con enfermedad de más de 5 años de evolución.

Se realizó un análisis de regresión logística con la presencia o no de dislipidemia como variable dependiente y con las variables que tuvieron asociación significativa, sexo, estado nutricional y control metabólico, como variables independientes, con el objeto de determinar cuál de ellas tenía más peso sobre la presencia de dislipidemia. Se observó que en el análisis univariante, las tres variables independientes fueron significativas, sin embargo en el multivariante, el sexo y el estado nutricional perdieron su significancia, quedando establecido que el control metabólico fue la variable de mayor influencia, con un R^2 de 0,306, esto es, explica el 30% de los casos con dislipidemia y un riesgo

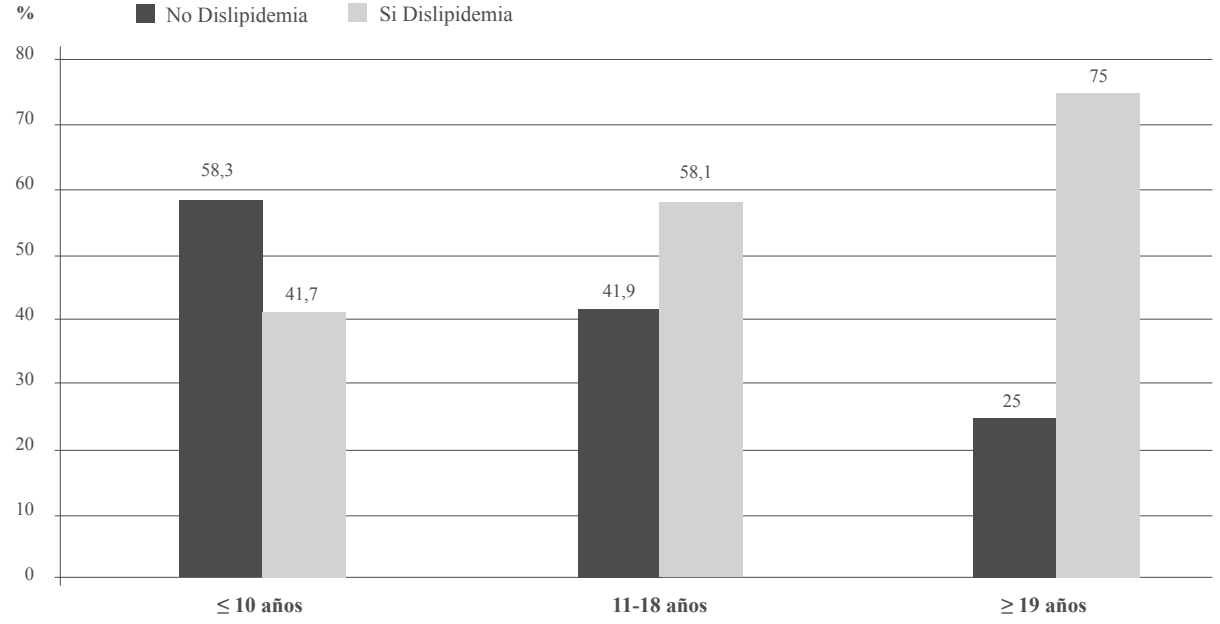


Fig. 3. Frecuencia de dislipidemia según grupos de edad en los pacientes con diabetes tipo 1. Porcentajes.

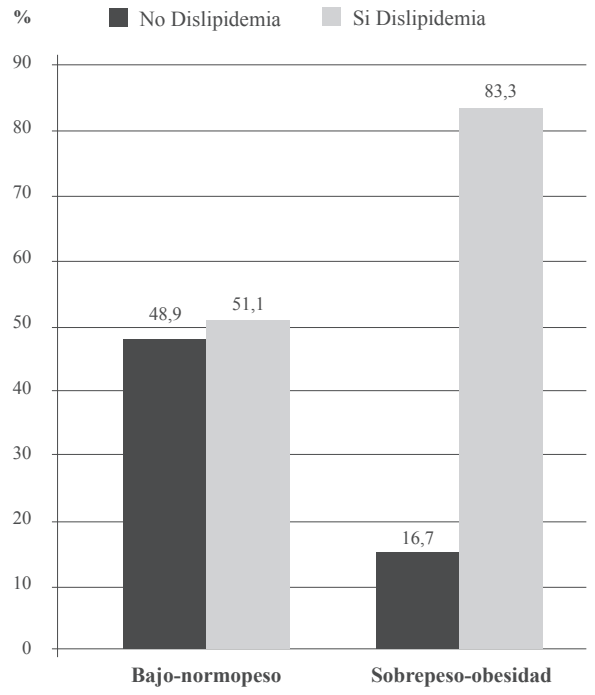


Fig. 4. Frecuencia de dislipidemia según estado nutricional en los pacientes con diabetes tipo 1. Porcentajes. Odds ratio: 4,783 (IC95%: 1,215-18,830); p=0,018.

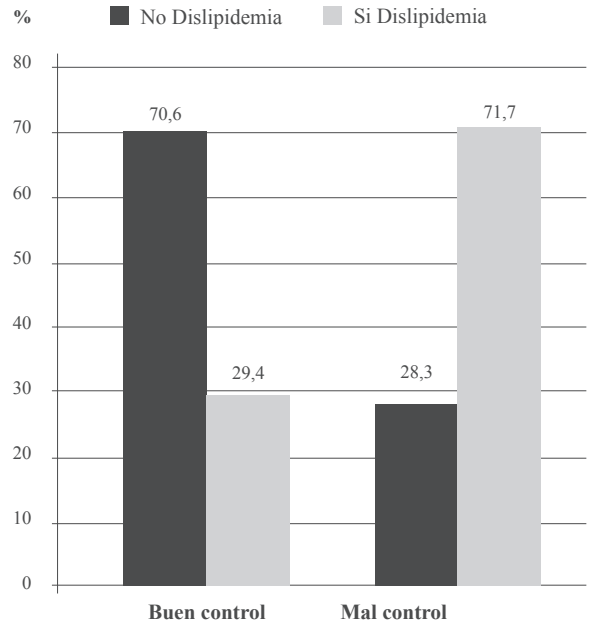


Fig. 5. Frecuencia de dislipidemia según control metabólico en los pacientes con diabetes tipo 1. Porcentajes. Odds ratio: 6,09 (IC95%: 1,790-20,737); p=0,002.

relativo indirecto u odds ratio de 6,338 (IC 95%: 1,691-23,754), es decir, un riesgo, ajustado para el sexo y el estado nutricional, 6 veces mayor de presentar dislipidemia si el paciente con DM1 tenía mal control metabólico (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio permitió conocer las características clínicas y de laboratorio en relación a la presencia de dislipidemia en los pacientes con DM1. No se encontraron diferencias en cuanto al promedio de edad al ingreso y la edad actual según el sexo de los pacientes. Se encontró que el 60,3 % de los pacientes con DM1 que acuden a la consulta del Servicio de Endocrinología del IAHULA presentan dislipidemia.

La frecuencia de dislipidemia en pacientes con DM1 varía en diferentes estudios. Redondo y col[26] reportaron una prevalencia de dislipidemia del 3,8% en 11348 pacientes con DM1 con edades entre 2 y 18 años. Los autores atribuyen esta tasa baja de dislipidemia a que los sujetos incluidos en el estudio eran predominantemente jóvenes, activos y el número de obesos era bajo. En un estudio reciente[2], la prevalencia encontrada de dislipidemia en pacientes con DM1 fue 26,2% (n=53) de 202 niños y adolescentes con edades entre 3 y 18 años. Otro estudio encontró prevalencia de dislipidemia de 30,3%[27]. Por su parte Homma y col[28] reportan que la tasa de dislipidemia entre 239 pacientes con DM1 de Brasil, fue de 72,5%; demostraron que se presentaba a expensas de hipercolesterolemia y menos frecuentemente debida a hipertrigliceridemia. Los autores describen que la alta tasa de dislipidemia fue debida al amplio rango de edad de los participantes (desde los 5 años hasta más de 19 años), estilo de vida sedentario, consumo de carbohidratos y obesidad con el incremento de la edad. Los hallazgos de este estudio soportan lo evidenciado en nuestra investigación, donde obtuvimos una alta frecuencia de dislipidemia en pacientes con rangos de edad de 3 a 44 años, y en la cual la hipertrigliceridemia sólo se presentó en 17,5% y la hipercolesterolemia fue la alteración más frecuente, en 42,9% de los pacientes con DM1.

Tabla II. Análisis de regresión logística con la presencia o no de dislipidemia como variable dependiente y el sexo, el estado nutricional y el control metabólico como variables independientes, en los pacientes con DM1.

Variables	Univariante. Valor p	Multivariante. Valor p	
Sexo (M/F)	0,036	0,145	
Estado Nutricional			
(Bajo-Normopeso / Sob-Obesidad)	0,025	0,169	
Control Metabólico			**R2:** 0,306
(Buen Control / Mal Control)	0,004	0,006	**Odds Ratio:** 6,338
			IC: 1,691-23,754

Al caracterizar por separado cada uno de los desórdenes lipídicos en la presente investigación, se detecta que la elevación del colesterol total (cTotal) fue el hallazgo más frecuente (42,9%), seguido por el cLDL (27%); estos porcentajes representan cifras discretamente inferiores a las informadas por Dalsgaard y col[29], quienes evaluaron a 93 individuos con edad promedio en el momento de entrada en el estudio de 11,1 ± 2,66 años y promedio de duración de la enfermedad de 6,1 ± 3,2 años y buen control metabólico en 63,3% de los participantes, según el valor de HbA1c establecida por ADA en la fecha del estudio, el cual difiere del empleado en la actual investigación que es más estricto. Detectaron cTotal elevado en 64,9% de los pacientes estudiados y cLDL elevado en 41,9%.

Con respecto a la elevación del cLDL, Maahs y col[7] encontraron en Estados Unidos una frecuencia de 12,1% en la muestra de pacientes evaluados. Esta cifra es más baja que la detectada en el presente trabajo de investigación, sin embargo aquel estudio incluyó 1193 pacientes con DM1 muy jóvenes (la mayoría menores de 18 años) en comparación con nuestro estudio, seguidos durante dos años, con edad promedio en la primera consulta de 10,6 ± 4,1 años, 48% de ellos eran de sexo femenino, con duración de la enfermedad de 10 ± 7 meses y promedio de HbA1c de 7,7% ± 1,4%, de lo cual se infiere que existía buen control metabólico al ingresar al estudio y que los pacientes tenían menos de 5 años del diagnóstico de la enfermedad. Un estudio latinoamericano[30] encontró en Brasil cifras de cLDL elevado en 45% (n=258) de 573 pacientes con DM1, seguidos durante 20 años.

Los triglicéridos se encontraron elevados en 17,5% de los pacientes de la actual investigación, por su parte Marcovecchio y col[31] informaron que 20,1% de 895 pacientes presentaron dicha hallazgo, lo cual demuestra que no es el principal tipo de lípido que se altera en pacientes con DM1.

La disminución de cHDL fue la alteración lipídica menos frecuente en nuestro estudio (14,3%), lo cual guarda relación con lo publicado en la literatura[17]. En el estudio de Homma y col[28], la disminución de cHDL se encontró en 21,7% de los pacientes, constituyendo la segunda alteración lipídica menos frecuente en esa muestra.

En relación a la asociación entre control metabólico y dislipidemia, un estudio prospectivo con 895 pacientes con DM1 reveló que la HbA1c se correlacionó independientemente con el nivel de cLDL, colesterol no HDL y triglicéridos, indicando que estos trastornos fueron más observados en pacientes con pobre control glucémico[31]. En dicha investigación, 20,1% de los pacientes tenía triglicéridos plasmáticos por encima de 150 mg/dL (1,7mmol/L), 9,6% tenía cLDL mayor a 130 mg/dL (3,4mmol/L) y 25,9% tenía colesterol no HDL por encima de 130 mg/dL (3,4mmol/L). Estos hallazgos son similares a los obtenidos en la presente investigación donde se evidenció que el mal control metabólico se asoció significativamente con la presencia de dislipidemia. El 71,7% de los pacientes con mal control metabólico presentó dislipidemia, por su parte sólo 29,4% de los pacientes con buen control metabólico la presentaron. A esta conclusión ya habían llegado los autores del Diabetes Control

and Complications Trial (DCCT) hace más de dos décadas. En dicho estudio la reducción de HbA1c se correlacionó positivamente con el cTotal, el cLDL y los triglicéridos[32]. Por otra parte, en un estudio con 512 jóvenes con DM1 y 188 controles jóvenes no diabéticos apareados, los pacientes con control subóptimo (HbA1c ≥7,5%) tenían considerable y cuantitativamente más trastornos lipídicos que aquellos con control óptimo (HbA1c < 7.5%) [11]. También Bulut y col[2], informaron que el promedio de HbA1c se encontró significativamente más alto en pacientes con dislipidemia (p <0,05). En su estudio, los tipos más frecuentes de dislipidemia fueron la hipercolesterolemia total (15,8%) e hipergliceridemia (12,9%). Por su parte Rodrigues y col[30] detectaron buen control metabólico (HbA1c <7,0%) sólo en 22% de la muestra de su estudio (n=573); el 50,5% de los pacientes eran de sexo masculino, con edad media de 33 ± 13 años, tiempo medio de duración de DM1 de 16 ± 9 años, promedio de IMC de 23,6 ± 6,5 kg/m^2. Señalan que la ausencia de un equipo multidisciplinario para la atención de los pacientes con DM1 y problemas socioeconómicos dificultaron la adherencia al tratamiento, a la alimentación balanceada y al auto monitoreo de glicemia.

Con respecto a la asociación entre sexo y dislipidemia, en la actual investigación el género femenino fue el más afectado por dislipidemia, a pesar de que 56% de los participantes eran de sexo masculino. La asociación de ambas variables categóricas permitió estimar que pertenecer al sexo femenino en este grupo de pacientes, aumentó 3 veces el riesgo de presentar dislipidemia. Pérez y col[33], estudiaron en España un total de 334 adultos con DM1 y 803 sujetos no diabéticos, (54% hombres, 46% mujeres, edad promedio de 31,3 ± 10,2 años [rango, 18-71 años], promedio de duración de la enfermedad 7,9 ± 9,3 años y promedio de HbA1c de 8,5% ± 2%), donde las mujeres diabéticas mostraron más hipercolesterolemia que las no diabéticas (15,6% vs 8,5%, p = 0,04). Se afirma que las mujeres pierden su efecto protector del sexo contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular cuando tienen diabetes y que presentan una prevalencia de aterosclerosis que se aproxima o es igual a la de los hombres, y una vez que tienen enfermedad coronaria, su pronóstico es peor[34]. Señalan que los mecanismos que vinculan la diabetes a este riesgo son poco conocidos. Comentan que el hallazgo de perfiles lipídicos menos favorables en mujeres con DM1 podría explicar, al menos en cierta medida, su falta de protección. Las mujeres, pero no los hombres, con DM1 presentaron mayores concentraciones de c-LDL y una mayor prevalencia de hipercolesterolemia cuando el control de la glucemia fue deficiente. Aseveran que las disparidades entre los sexos en el perfil lipídico podrían desempeñar un papel en el impacto más negativo que tiene la diabetes sobre el riesgo cardiovascular en las mujeres que en los hombres[35].

Otro estudio[31] determinó que las mujeres tenían niveles de lípidos más altos, entre las cuales la hipercolesterolemia era la más común y que la edad, la duración de la diabetes, el IMC y nivel de HbA1c se asociaron con anomalías lipídicas. Alves y col[36] por su parte reportaron mayor incidencia de dislipidemia en el grupo femenino (34,7%) en comparación con los hombres (25,3%). Homma y col[28] también observaron mayor prevalencia de dislipidemia (81,7%) con niveles más bajos de cHDL (23,1%) en mujeres; afirman que este hallazgo sugiere que el género femenino puede ser en sí mismo, un factor de riesgo para dislipidemia en pacientes jóvenes con DM1.

En lo concerniente al estado nutricional, varios estudios han reportado que el sexo femenino presenta IMC más alto que los varones[2,28,37]. Según Chowdhury[38], las niñas llegan a la pubertad más temprano que los varones y el aumento del efecto de los estrógenos en ellas, puede resultar en una tendencia al aumento de peso. Debido a la alteración del equilibrio psicológico y hormonal y a las dificultades de adaptación en la pubertad, el control metabólico de la DM es más difícil y la tasa de mal control metabólico es alta en estos casos. Además de estos factores, los cambios en los hábitos alimenticios con escasa adherencia al tratamiento están asociados con una mayor frecuencia de dislipidemia[39]. Bulut

y col[2] encontraron en su estudio que el IMC era significativamente más alto en las participantes de sexo femenino que en los de sexo masculino ($p < 0,05$), lo cual es similar a lo encontrado en la actual investigación donde el 50% de las femeninas presentaron IMC en sobrepeso-obesidad versus 11,5% de los masculinos ($p=0,008$).

Para Minges y col[40], la etiología de la obesidad es multifactorial, consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético asociado con factores genéticos, ambientales y de comportamiento, estilo de vida sedentario, dietas desequilibradas y una mayor ingesta de alimentos. Además, se han observado aumentos excesivos de peso en pacientes con DM1 sometidos a terapia intensiva con insulina. Este autor asevera que la obesidad se asocia con varias comorbilidades endocrinas y metabólicas, incluyendo hipertensión arterial sistémica y dislipidemia y la considera un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad. En el presente estudio, los pacientes con sobrepeso -obesidad tenían 5 veces más riesgo de presentar dislipidemia que los pacientes con normopeso.

Con referencia a la duración de la diabetes y la presencia de dislipidemia no se encontró asociación estadísticamente significativa en este estudio, hallazgo similar al encontrado por Southern et al[41], quienes evaluaron durante 3 años a sujetos con DM1 con edades en el rango de 12 a 25 años, constatando que la edad y duración de la diabetes no estaban relacionadas con cambios en los niveles de cLDL.

Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de dislipidemia considerando la edad en la muestra total, los pacientes con edad ≥19 años tuvieron más dislipidemia que los otros grupos. Esto discrepa con lo reportado por Homma y col[28], quienes informan que los pacientes entre 10 y 18,9 años tuvieron más dislipidemia (cTotal más alto) que los otros grupos.

Con base a todo lo expuesto anteriormente, se concluye que este estudio permitió demostrar una alta frecuencia de dislipidemia entre nuestros pacientes con DM1, principalmente hipercolesterolemia, así como la asociación significativa entre la presencia de dislipidemia y el sexo femenino, el sobrepeso-obesidad y el mal control metabólico, destacando que al ajustar estas variables entre sí en el análisis de regresión multivariante, el mal control metabólico fue el factor más influyente en la presentación de dislipidemia. El exceso de peso y el mal control metabólico son factores de riesgo modificables en pacientes jóvenes y adultos con DM1, por lo que se deben evitar con las diferentes estrategias terapéuticas, tanto en estilo de vida como con medicamentos, con el objeto de prevenir los trastornos lipídicos y el consecuente desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S1-S2.

2. Bulut T, Demirel F, Metin A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2017;30:181-187.

3. Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. Lipids Health Dis 2013;11:12-15.

4. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N, American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:186-212.

5. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122:198-208.

6. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. Pediatr Diabetes 2007;8:163-170.

7. Maahs DM, Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Andrews JS, Shah AS, Crimmins N, Mayer-Davis EJ, Marcovina

S, Imperatore G, Wadwa RP, Daniels SR, Reynolds K, Hamman RF, Dolan LM, SEARCH for Diabetes in Youth Study. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. J Pediatr 2013;162:101-107.

8. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. Diabetes Metab 2009;35:353-360.

9. Dullaart RP. Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Neth J Med 1995;46:44-54.

10. Nikkilä EA, Kekki M. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. Metabolism 1973;22:1-22.

11. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, D'Agostino R Jr, Marcovina S, Dabelea D. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. Diabetes Care 2009;32:416-420.

12. Vergès B. Insulin sensitiviy and lipids. Diabetes Metab 2001; 27:223-227

13. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apo B production in normal weight and obese individuals. Diabetes 1993;42:833-842.

14. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, Shepherd J, Taskinen MR. Effects of insulin and acipimox onVLDL1 andVLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. Diabetes 1998;47:779-787.

15. Dashti N, Wolfbauer G. Secretion of lipids, apolipoproteins, and lipoproteins by human hepatoma cell line. HepG2: effects of oleic acid and insulin. J Lipid Res 1987;28:423-36.

16. Nikkilä EA, Huttunen JK, Ehnholm C. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Relationship to plasma triglyceride metabolism. Diabetes 1977;26:11-21.

17. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1986;1:1176-1178.

18. Kahri J, Groop PH, Viberti G, Elliott T, Taskinen MR. Regulation of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM. Diabetes 1993;42:1281-1288.

19. Villarreal Y, Briceño Y, Paoli M. Diabetes mellitus tipo 1: características clínicas y demográficas en pacientes del servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13:33-47.

20. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, Venezuela: FUNDACREDESA; 1991.

21. World Health Organization. BMI classification. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accesado en marzo 2017.

22. American Diabetes Association. Children and Adolescents. Sec. 12. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S105-S113.

23. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S48-S56.

24. Méndez Castellano H, Bosch V, López M. Tablas de triglicéridos y colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. FUNDACREDESA. Proyecto Venezuela. 1993.

25. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3093-3102.

26. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, Nathan BM, Ecker MA, Shah AC, DuBose SN, Tamborlane WV, Hoffman RP, Wong JC, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. Acta Diabetol 2016; 53:271-277.

27. Demirel F, Tepe D, Kara O, Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5:145-149.

28. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori AP, Noronha RM, Monte O, Calliari LE. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab 2015;59:215-219.

29. Dalsgaard H, Saunders C, Padilha P, Luescher J, Szundy R, Accioly E. Glycemic control and lipid profile of children and adolescents undergoing two different dietetic treatments for type 1 diabetes mellitus. Nutr Hosp 2014;29:547-552.

30. Rodrigues T, Pecis M, Canani L, Schreiner L, Kramer C, Biavatti K, Macedo B, Esteves J, Azevedo M. Caracterização de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. Rev Assoc Med Bras 2010;56:67-73.

31. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, Edge J, Neil A, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:658-663.

32. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. Diabetes Care 1992;15:886-894.

33. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, Gómez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. Arch Intern Med 2000;160:2756-2762.

34. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM: gender differences in risk factors but not risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16720-16726.

35. Liao Y, Cooper RS, Ghali JK, Lansky D, Cao G, Lee J. Sex differences in the impact of coexistent diabetes on survival in patients with coronary heart disease. Diabetes Care 1993;16:708-713.

36. Alves C, Veiga S, Souza T. Dislipidemia e risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. Rev Paul Pediatria 2007;25:82-89.

37. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW. Characterizations of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2010;11:357-363.

38. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. Indian J Endocrinol Metab 2015;19:51-54.

39. Acerini, CL, Williams, RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. Diabetes Metab 2001;27:19-25.

40. Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and obesity in youth with type 1 diabetes. Annu Rev Nurs Res 2013;31:47-69.

41. Southern Reh CM, Mittelman SD, Wee C-P, Shah AC, Kaufman FR, Wood JR. A longitudinal assessment of lipids in youth with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2011;12:365-371.

CASO CLÍNICO

TUMORES PARDOS MIMETIZANDO ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE UN CARCINOMA PARATIROIDEO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Oriana Calles Coello, Seilee Hung, Mariela Paoli.

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 98-105

RESUMEN

Objetivo: Describir caso inusual de paciente con tumor pardo, manifestación poco frecuente del hiperparatiroidismo, como presentación inicial de carcinoma de paratiroides.

Caso Clínico: Paciente masculino de 25 años, inicia enfermedad actual en el 2011, caracterizada por dolor en encía inferior de hemiarcada izquierda, acompañada de tumoración en región maxilar inferior ipsilateral. Se evidencia progresión de dicha lesión y aparición de nueva tumoración en maxilar superior derecho, además de dolores óseos, limitación a la movilización y fracturas patológicas en húmeros. En abril de 2015 presenta disartria, dificultad en la alimentación por progresión de la tumoración en la cavidad oral, además de sangrado en el sitio de la lesión, por lo que es hospitalizado. Examen físico: lesión tumoral en maxilar superior e inferior que deforma la arcada dentaria, con sangrado activo que imposibilita la oclusión completa de boca, con asimetría facial. Extremidades: asimetría en ambos húmeros. Paraclínicos: PTH: 990 pg/mL, calcio: 13 mg/dL, fosfatasa alcalina: 300 UI/L. Se realiza paratiroidectomía y lobectomía tiroidea izquierda. Biopsia: carcinoma paratiroideo. A los meses se evidencia mejoría del dolor óseo y del tamaño de las lesiones.

Conclusión: El carcinoma de paratiroides es una neoplasia rara, la prevalencia es menos de 1% de los casos de hiperparatiroidismo, y la incidencia es de 0.015 por 10000 casos. El tumor pardo es una forma infrecuente de manifestación de un hiperparatiroidismo, reflejando un desafío en el diagnóstico diferencial de una enfermedad metastásica ósea, y más aún cuando el carcinoma paratiroideo generalmente al momento del diagnóstico ya presenta metástasis a distancia.

Palabras clave: Carcinoma Paratiroideo, Hiperparatiroidismo Primario, Tumor Pardo, Osteítis Fibrosa Quística.

BROWN TUMORS MIMETIZING BONE METASTASIC DISEASE AS AN INITIAL PRESENTATION OF A PARATHYROID CARCINOMA. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: To describe the unusual case of a patient with brown tumor, rare manifestation of hyperparathyroidism, as initial presentation of a parathyroid carcinoma.

Case Report: Two years later evidence progression of the lesion, also appearance of new tumor in the right upper jaw, in addition to bone pain, limitation mobilization and pathological fractures in the humerus. In April 2015 the

Articulo recibido en: Septiembre 2016. **Aceptado para publicación en:** Marzo 2017.
Dirigir correspondencia a: Oriana Calles. **Email:** orianaca15@gmail.com

patient presents dysarthria and difficulty in feeding due to progression of the tumor in the oral cavity, in addition to bleeding at the site of injury, so it is hospitalized. Physical examination: tumor lesion in upper and lower jaw, which deforms the dental arch, with active bleeding that precludes complete occlusion of the mouth, with facial asymmetry. Limbs: asymmetry in both humerus. Paraclinical: PTH: 990 pg/mL, calcium: 13 mg/dL, alkaline phosphatase: 300 IU/L. Parathyroidectomy and left thyroid lobectomy was performed. Biopsy: parathyroid carcinoma. Months later, improvement in bone pain and lesion size was evident.

Conclusions: Parathyroid carcinoma is a rare neoplasm, the prevalence is less than 1% of cases of hyperparathyroidism, and the incidence is 0.015 per 10,000 cases. The brown tumor is a rare form of manifestation of hyperparathyroidism, reflecting a challenge in the differential diagnosis of a metastatic bone disease, and even more when the parathyroid carcinoma usually at the time of diagnosis already presents distant metastases.

Key words: Parathyroid Carcinoma, Primary hyperparathyroidism, Tumor Pardo, osteitis fibrosa cystica.

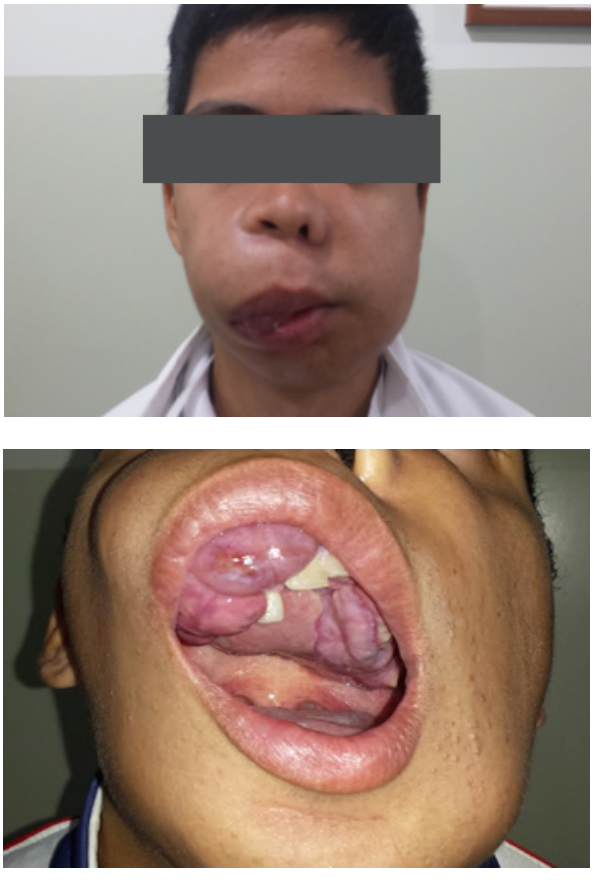
INTRODUCCIÓN

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina extremadamente rara, a nivel mundial son pocos los casos reportados[1]. Por otra parte, el tumor pardo óseo es una forma localizada de osteítis fibrosa quística que es consecuencia del hiperparatiroidismo, y habitualmente es una manifestación tardía del mismo[2]. Su diagnóstico imagenológico es difícil, ya que no se distingue de una enfermedad metastásica ósea, y más aún, cuando el tumor pardo se encuentra asociado a un carcinoma paratiroideo hiperfuncionante, de allí surge la importancia de la presentación de este caso clínico

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 25 años de edad, natural y procedente del estado Barinas, quien refiere inicio de enfermedad actual desde marzo de 2011, caracterizado por dolor en encía inferior de hemiarcada izquierda, de moderada intensidad, punzante, no irradiado, que cedía con la administración de analgésicos, con recidiva cada 24-48 horas; así mismo refiere aparición de tumoración en maxilar inferior izquierdo de pequeño tamaño por lo que acude a cirujano maxilofacial de la localidad, quien realiza estudio histopatológico de la lesión que reporta tumor periférico de células gigantes e indica acetónido de triamcinolona (Kenacort®) intratumoral, a dosis que no especifica, sin mejoría. Dos años después evidencia progresión de la lesión anteriormente descrita, así mismo aparición de una nueva tumoración en maxilar superior, por lo que es ingresado por el servicio de cirugía general de un hospital de Caracas, donde realizan otra biopsia, que reporta de nuevo lesión periférica de células gigantes y deciden planificar para resección de las lesiones tumorales; sin embargo, por persistencia de hipercalcemia es pospuesta en múltiples oportunidades, lo que prolongó la estadía intrahospitalaria. El paciente abandona el centro de salud contra opinión médica permaneciendo sin control médico durante 2 años aproximadamente. En abril de 2015 se presenta progresión marcada de las lesiones tumorales en cavidad oral, asociándose al cuadro clínico, dificultad para articulación de las palabras, disfagia, y pérdida de peso marcada por dificultad en la ingesta de alimentos y sangrado abundante de la lesión de manera espontánea o al ingerir alimentos y durante el cepillado; acude al IAHULA y es ingresado. Antecedentes personales: Refiere fractura patológica de húmero izquierdo en 2013 y luego de húmero derecho en el 2014. Niega antecedentes familiares de importancia. Examen funcional: pérdida de peso de forma involuntaria: 20 kg en 2 años, limitación para la ingesta de alimentos sólidos, disnea ocasional atribuido a cambios de posición de cabeza (flexión), debilidad muscular proximal, ocasional y dolores óseos a predominio de hemicuerpo derecho con leve limitación a la movilización, poliuria con orinas claras. Disartria desde 6 meses previos a su ingreso. Examen físico: PA: 120/75 mmHg, FC: 67 x´, FR: 18 x´, Peso: 61 Kg, Talla: 1,70 m, IMC: 21,1 kg/m². En cavidad oral se evidencia lesión

en maxilar superior de gran tamaño que protruye fuera de la cavidad oral, que deforma la arcada dentaria, con lesiones ulceradas, que ocupan paladar duro y blando, con sangrado activo, así mismo lesión con la mismas característica en maxilar inferior de menor tamaño, no dolorosa a la palpación e imposibilita la oclusión completa de la boca y confiere asimetría facial (ver fotos Nº 1 y 2). Cuello no se palpan tiromegalia, tumoraciones ni adenopatías. Cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones; se evidencia deformidad en ambos brazos con limitación a la movilización por el dolor, miembros inferiores sin alteraciones, neurológico conservado.



Fotos Nº 1 y 2. Lesión en cavidad oral al ingreso

Exámenes complementarios: Paraclínicos de ingreso: Hb: 6,5 g/dL, fósforo: 2,6 mg/dL, calcio: 13 mg/dL, PTH: 990 pg/mL, fosfatasa alcalina: 300 UI/L, TGP: 4 UI/L, TGO: 17 UI/L, TSH: 2,1 UI/L, T4L: 1,3 ng/dL, 25-hidroxivitamina D: 42 ng/mL. Resto de paraclínicos normales.

Dentro de los estudios de imágenes: Ultrasonido Tiroideo: *Lóbulo derecho:* parénquima homogéneo, sin imágenes focales, mide 2,9 x 1 x 2 cm. *Lóbulo izquierdo:* parénquima homogéneo, sin imágenes focales, mide 2,6 x 1,4 x 1,2 cm. Imagen de lesión ocupante de espacio posterior al lóbulo tiroideo izquierdo, heterogéneo, predominantemente hipoecogénica, con moderada vascularización, de contornos definidos que comprime y desplaza las estructuras vecinas, mide 3,5 x 1,9 x 1,7 cm con un volumen de 6,4 cc, en relación con paratiroides.

La Tomografía de Cara reporta distorsión de la configuración anatómica de estructuras de la cara condicionadas por imágenes expansivas de aspecto trabecular, alterna con área de destrucción ósea (lítica), a predominio de tercio medio e inferior de la cara, a nivel del maxilar inferior, ramas horizontales y verticales, incluyendo las apófisis coronoides, con adelgazamiento e irregularidad del cóndilo izquierdo, comprometiendo la apófisis alveolar y los planos de clivajes grasos y musculares contiguos. Maxilar superior con similares características. En partes blandas compromiso del paladar blando y de músculos milohiodeo, hiogloso, masetero y pterigoideo con efecto compresivo.

La tomografía cerebral revela un proceso infiltrativo tumoral neoplásico, aparentemente metastásico a nivel óseo en los elementos que conforman la cara, base y bóveda del cráneo.

En la tomografía de tórax se reportan estructuras óseas con distorsión en la configuración anatómica, de aspecto esclerótico, trabecular, con áreas de destrucción ósea, en los elementos que conforman la parrilla costal, la escápula, la articulación del hombro a predominio izquierdo y el segmento vertebral cervico-dorsal. No lesiones ocupantes de espacio pleuroparenquimatosas evidentes. Proceso infiltrativo tumoral neoplásico metástasico en las estructuras óseas. En la tomografía abdomino-pélvica se describen imágenes hipodensas cálcicas de distribución difusa en el sistema calicial derecho, las de mayor tamaño medial e inferior. *Estructuras óseas:* distorsión de la configuración

anatómica, con pérdida del tenor cálcico normal, expansiva de aspecto esclerótico, trabecular, con áreas de destrucción ósea en los elementos que conforman la pelvis ósea, los segmentos vertebrales dorso-lumbosacro y el tercio superior del fémur.

Gammagrafía ósea: (ver figura Nº 1) se evidencian múltiples áreas hipercaptantes distribuidas en cráneo, parrilla costal, escápula, húmeros, columna cervical, pelvis, fémures y metatarsos bilaterales.

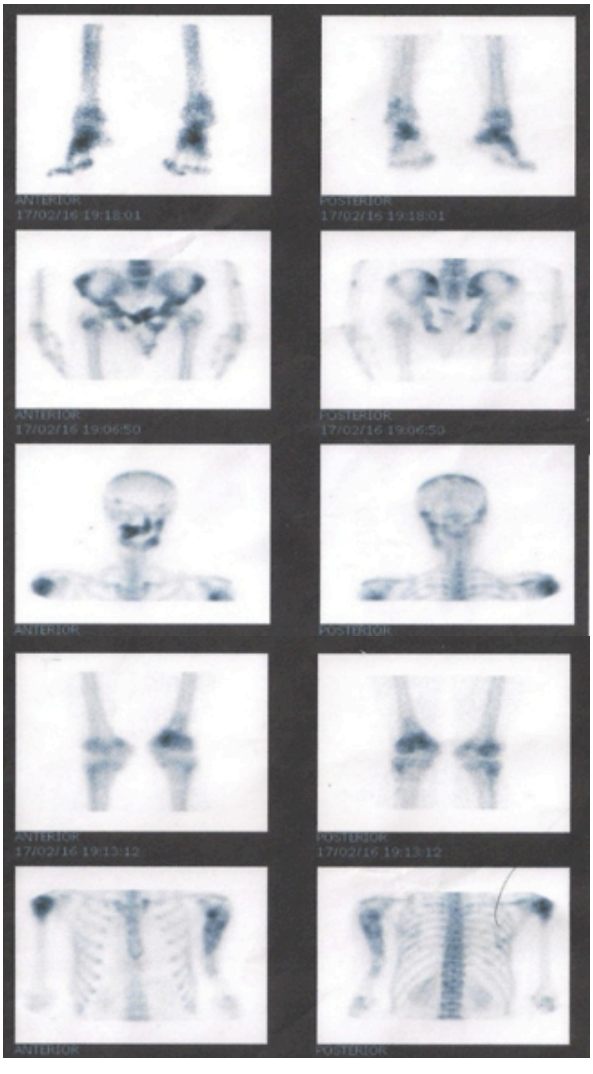


Fig. 1. Gammagrafía ósea del paciente

El paciente trae los estudios anatomo-patológicos previos realizados en varias oportunidades de la lesión de los maxilares: Biopsia del 26/07/11 realizada en centro público en Barinas que reporta tumor periférico de células gigantes. Biopsia del 22/04/13 realizada en servicio de anatomía patológica en centro médico privado de Caracas reporta lesión periférica de células gigantes. Biopsia del 21/05/13 realizada en el servicio de anatomía patológica de Hospital en Caracas que reporta granuloma reparativo de células gigantes.

En vista de lo anteriormente descrito, se realiza diagnóstico de tumor pardo secundario a hiperparatiroidismo primario por probable adenoma paratiroideo izquierdo y fractura de húmero bilateral. Se inicia tratamiento para mejorar la hipercalcemia y cifras de hemoglobina para ser llevado a intervención quirúrgica para re-sección del adenoma paratiroideo. El servicio de cirugía general realiza paratiroidectomía izquierda con lobectomía tiroidea izquierda.

Egresa satisfactoriamente 3 días después del acto quirúrgico. Un mes después durante su seguimiento el paciente refiere mejoría de los dolores óseos, así mismo disminución de las lesiones tumorales en arcada dentaria, mejorando la ingesta de alimentos y articulación de la palabra; trae controles de PTH que reportan 56,84 pg/mL.

Así mismo trae resultado de la biopsia de la pieza quirúrgica realizado en dos centros privados diferentes que reporta Carcinoma Paratiroideo con contaje de mitosis 4 a 5 en 10 campos de alto poder. Inflamación crónica moderada, inespecífica, con septos de tejido conjuntivo fibroso con destrucción de la capsula que rodea dicha lesión. La glándula tiroides se encontraba libre de malignidad. En vista de dicho hallazgo es valorado por el Servicio de Oncología, para su seguimiento, debido a que las probables lesiones óseas pudieran ser metastásicas. El paciente se mantuvo en observación por nuestro servicio y nueve meses después de la intervención quirúrgica, el paciente presenta reducción marcada de la masa tumoral en cavidad oral (ver fotos Nº 3 y 4) y disminución de las lesiones osteíticas generalizadas en estudio de control de gammagrafía ósea donde se evidencia disminución de la captación de las mismas; no ha presentado nuevas fracturas patológicas, reforzando el diagnóstico de tumor pardo y descartando que las lesiones óseas sean por metástasis a distancia.

Fotos Nº 3 y 4. Lesión de cavidad oral del paciente después de la paratiroi-dectomía

DISCUSIÓN

El primer reporte de carcinoma paratiroideo fue hecho por De Quervain en 1909, quien describió un paciente con una masa en el cuello que parecía paratiroides en la evaluación histopatológica[1]; posteriormente, Amstrong en 1938, describió la asociación de la hipercalcemia severa con este diagnóstico[2]. El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina extremadamente rara[3] con una incidencia de 0,015 por 100.000 habitantes, y representa menos del 1% de las causas de hipeparatiroidismo primario[4]. En general el carcinoma de paratiroides se distribuye en forma similar por sexo, a diferencia de las lesiones benignas de paratiroides que son más frecuentes en mujeres[1]. El pico de edad de aparición es entre la 5ta y la 6ta década de la vida describiéndose pocos casos en personas jóvenes, como es nuestro caso, y tiene una propensión de 40-60% a recurrir localmente a los 5 años del diagnóstico[5]. No existe diferencia en cuanto a la raza o grupo geográfico. La etiología del carcinoma de paratiroides es hasta ahora incierta; ha sido asociada a formas esporádicas o familiares, tales como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), el síndrome de hiperparatiroidismo hereditario y el tumor de mandíbula (HPT-JT). Existe un riesgo incrementado en pacientes con hiperparatiroidismo familiar y antecedente de irradiaciones[6].

La mayoría de los carcinomas de paratiroides son hiperfuncionantes, sin embargo existen algunos casos raros que no lo son. Las manifestaciones clínicas se deben al hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia más que a la infiltración a órganos vecinos. La mayoría de los pacientes están sintomáticos en el momento del diagnóstico (> 95%), al contrario de lo que sucede con las causas benignas de hiperparatiroidismo primario, en las cuales más del 80% se consideran asintomáticos. La afectación orgánica ocurre con mayor frecuencia a nivel renal y ósea[7]. La afectación renal con frecuencia se presenta en forma de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, que se observa en aproximadamente en el 20% de los pacientes[8,9] y la hipercalciuria que se presenta en un 35-40% de los casos, debido a un aumento de la carga filtrada de calcio, que excede la capacidad de reabsorción. Ocasionalmente ocurre disminución del aclaramiento de creatinina como única alteración renal[10].

La afectación ósea es la de mayor morbilidad, observándose generalmente en casos avanzados de la enfermedad, la cual es debida al aumento

de la actividad osteoclástica inducida por el estímulo excesivo de la parathormona, que causa desmineralización ósea estrechamente relacionada a la gravedad del hiperparatiroidismo, viéndose afectada más la cortical del antebrazo y la cadera y favoreciendo las fracturas de cabeza del radio, la cadera y la pelvis[11]. Sorprendentemente también aumentan las fracturas vertebrales, que aparentemente están menos afectadas[10].

La forma clásica de manifestación ósea de un hiperparatiroidismo y por ende el sello en cuanto a la severidad del mismo en pacientes con carcinoma paratiroideo es la osteítis fibrosa quística (OFQ)[12]. Las manifestaciones clínicas son el dolor, la deformidad ósea y el riesgo importante de fracturas patológicas, presentes en el caso que se discute. Los signos radiológicos típicos son: resorción subperióstica de falanges medias y distales, afinamiento distal de las clavículas, cráneo con aspecto moteado o patrón «en sal y pimienta», quistes óseos y aparición de tumores pardos[13,14]; esta última es la forma final y localizada de la OFQ, y debido al comportamiento clínico agresivo y las características imagenológicas de las lesiones, pueden ser fácilmente confundida con lesiones neoplásicas malignas[15]. La primera descripción de esta entidad data de 1891 por Von Recklinghausen, quien pensaba que la hipertrofia de paratiroides que se encontraba en autopsias de pacientes con OFQ era una consecuencia de la enfermedad ósea y no su causa. Más tarde Mandl en 1925, demostró que el hiperparatiroidismo era la causa de la OFQ, al constatar mejoría de las lesiones óseas y de los signos y síntomas de hipercalcemia, tras realizar una paratiroidectomía, en un paciente afectado por esta enfermedad ósea[16].

La prevalencia de los tumores pardos antiguamente eran frecuente, sin embargo en los últimos 50 años ha disminuido considerablemente, debido al diagnóstico precoz de la causa subyacente[13,14], lo cual se debe a la inclusión de la medición del calcio sérico en los análisis rutinarios de laboratorio, que lleva a la detección de esta enfermedad en etapas asintomáticas o mínimamente sintomáticas[17], reportando una prevalencia actual de menos del 5% de los casos[18].

El tumor pardo es una forma localizada de OFQ, éste es un tumor de crecimiento lento, no maligno, pero de comportamiento agresivo y su génesis depende del efecto directo de la hormona paratiroidea en el hueso, que estimula la conversión de osteoblastos a osteoclastos y genera mayor resorción ósea que formación de tejido nuevo. Es localmente destructiva causando dolor óseo y fracturas patológicas. En la radiología simple se observa como una lesión lítica bien definida[19]. En el estudio histopatológico se evidencia un estroma de células mononucleares con acúmulos de células gigantes multinucleares[20]. Finalmente, la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso y por células gigantes similares a osteoclastos. Estas lesiones son muy vascularizadas y pueden tener centros necróticos. Debido a la pigmentación por la hemosiderina tienen un aspecto macroscópico de color ocre, por lo que históricamente se les conoce como tumores pardos u osteoclastomas[21]. Es preciso señalar que los tumores pardos son lesiones no neoplásicas que guardan gran similitud con los tumores de células gigantes, pero en el contexto del hiperparatiroidismo se consideran granulomas reparadores y no tienen el potencial maligno ni neoplásico de las verdaderas lesiones de células gigantes[22,23].

En relación a nuestro paciente, presentó como forma inicial la aparición de tumores pardos, considerando que estas alteraciones óseas son infrecuentes en la actualidad y más aún la inusual aparición de tumor pardo en la región maxilar tanto superior como inferior, ya que por lo general, son lesiones que afectan principalmente metacarpianos, falanges, cráneo, pelvis, clavícula, costillas, fémur y columna vertebra[24]. El compromiso del maxilar inferior se observa sólo en un 4,5% de los casos, y el del maxilar superior es todavía más raro[4]. No obstante, debido a la aparición de múltiples lesiones óseas generalizadas, asociadas al diagnóstico anatomo-patológico postquirúrgico de carcinoma paratiroideo en nuestro paciente, no se descartó el probable diagnóstico de enfermedad ósea metastásica. Es frecuente observar al momento del diagnóstico de un carcinoma paratiroideo la presencia de metástasis cervicales en un 30% de los casos y metástasis a distancia en

un 20% de los pacientes, siendo la principal vía de diseminación la linfática, con afección ganglionar regional, aunque puede existir diseminación por vía hematógena, con metástasis preferentemente óseas, hepáticas y pulmonares[4].

Así, el diagnóstico diferencial para los tumores pardos con respecto a enfermedad ósea maligna, supone un reto médico. La gammagrafía ósea permite caracterizar los tumores pardos como lesiones óseas hipercaptantes[25], sin embargo esta no la diferencia de la enfermedad ósea metastásica. La CT/PET- FDG se ha utilizado comúnmente para distinguir lesiones malignas de las lesiones benignas, sin embargo es de poca ayuda a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre ambas, ya que dichas lesiones igualmente pueden presentar una alta afinidad por la 18F-FDG, dando falsos positivos[5] y esto es debido a la hipercaptación de este radionúclido por los macrófagos que se encuentran en los tumores pardos, así como por los acúmulos de hemosiderina que tienen dichos tumores[27]. El mecanismo sugerido involucra el metabolismo de la glucosa intracelular en los macrófagos, que puede desempeñar un papel para la captación elevada de FDG en estos tumores[26]. Sin embargo, cuando se retira el estímulo de la parathormona, luego de la resección quirúrgica de la lesión paratiroidea subyacente, los tumores pardos suelen regresar, lo cual si puede ser detectado por la PET/TAC-18F-FDG de forma más precoz que con técnicas convencionales de imagen, ya que los cambios metabólicos acontecen antes que los cambios morfológicos[5]; lamentablemente nuestro paciente no se pudo realizar dicho estudio, sin embargo, la evolución clínica satisfactoria nos orienta a las características benignas de las lesiones óseas.

CONCLUSIÓN

La presencia de tumores pardos es una forma infrecuente de manifestación actual del hiperparatiroidismo primario, sin embargo, habla de la severidad del mismo, sobre todo asociado a carcinoma paratiroideo. No obstante, ante el hallazgo anátomo-patológico de una neoplasia paratiroidea, asociada a manifestaciones óseas, se debe descartar metástasis ósea, como diagnóstico diferencial. Lamentablemente ni la radiografía, ni la gammagrafía, ni la CT/PET-FDG, ayudan en el diagnóstico diferencial entre ambas. La evolución clínica satisfactoria en nuestro caso, orienta hacia la benignidad de dichas lesiones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Quevain F. Malignant aberrant parathyroid. Dtsch Z Fuer Chir 1904;100:334-352.
2. Armstrong HG. Primary carcinoma of the parathyroid with report of a case. Bull Acad M Toronto 1938;11:105-110.
3. Dąbrowska A, Tarach J, Zwolak A. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid cancer - a diagnostic and management challenge. Endokrynol Pol 2015;66:150-167.
4. Rawat N, Khetan N, Williams DW, Baxter JN. Parathyroid carcinoma. Br J Surg 2005;92:1345-1353.
5. Santiago Chinchilla A, Ramos Font C, Muros de Fuentes MA, Navarro-Pelayo Láinez M, Palacios Gerona H, Moreno Caballero M, Llamas Elvira JM. Falso negativo de la gammagrafía con 99mTc-sestamibi en un carcinoma paratiroideo con tumores pardos asociados. Aportaciones de la PET/TAC-18F-FDG. Rev Esp Med Nucl 2011;30:174-179.
6. Cao J, Chen C, Wang QL, Xu JJ, Ge MH. Parathyroid carcinoma: A report of six cases with a brief review of the literature. Oncol Lett 2015;10:3363-3368.
7. Choi JH, Kim KJ, Lee YJ, Kim SH, Kim SG, Jung KY, Choi DS, Kim NH. Primary Hyperparathyroidism with extensive brown tumors and multiple fractures in a 20-year-old woman. Endocrinol Metab (Seoul) 2015;30:614-619.
8. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, Clemens TL, Bilezikian JP. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. Am J Med 1990;89:327-333.
9. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. The risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: a controlled historical follow up study. BMJ 2002;325:807-810.

10. Martínez Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? Reumatol Clin 2012;8:287-291.

11. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. Ach Surg 2008;143:260-266.

12. Fong Difourt M, Castillo B. Hiperparatiroidismo en su forma ósea. MEDISAN 2008;12:1-5.

13. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, Rastad J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. World J Surg 2002;26:93-936.

14. Coker L, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. Ann Sur 2006;242:642-650.

15. Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park A, Hee B. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. Clin Nucl Med 1997;22:69-694.

16. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. J Am Coll Surg 2006;202:181-190.

17. Chavin H, Pisarevsky A, Chavín C, Kroll L, Petrucci E. Tumor pardo como manifestación inicial de hiperparatiroidismo primario. Medicina Buenos Aire 2008;68:219-221.

18. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med 2005;257:6-17.

19. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:1352-1354.

20. Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch J, Schmelzeisen R. Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:1024-1028.

21. Lessa MM, Sakae FA, Tsuji RK, Aráujo BC, Voegels RL, Butugan O. Brown tumor of the facial bones: case report and literature review. Ear Nose Throat J 2005;84:432-434.

22. Scott SN, Graham SM, Sato Y, Robinson RA. Brown tumor of the palate in a patient with primary hyperparathyroidism. Ann Otol Rhinol Laringol 1999;108:91-94.

23. Parrish CM, O´Day DM: Brown tumor of the orbit. Arch Ophthalmol 1986;104:1199-1202.

24. Hsu CH, Liew PL, Wang W, Leung TK, Yang KM. Enhanced FDG uptake in brown tumors mimics multiple skeletal metastases in a patient with primary hyperparathyroidism. Acta Radiol 2008;49:949-950.

25. Mora-Escuderoa I, Gato-Díez A, Blázquez-Cabrera JA, Lozano-Setien E, García de la Torre JP. Tumores pardos pretibiales como manifestación inicial de un hiperparatiroidismo primario. Rev Clin Esp 2012;212:e15-18.

26. Guerrero Y, UzcáteguI L, Petrosino P, Uzcategui C, Valderrama JL, Spinetti D. Hiperparatiroidismo primario con tumor pardo mimetizando enfermedad ósea maligna. Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12:191-199.

27. Meydan N, Barutca S, Guney E, Boylu S, Savk O, Culhaci N, Ayhan M. Brown tumors mimicking bone metastases. J Natl Med Assoc 2006;98:950-953.

TRABAJO ESPECIAL

DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EN LATINO AMÉRICA: PREVALENCIA, CAUSAS Y TRATAMIENTO

Carlos I. Ponte-N, Jesus E Isea-Perez, Alberto J Lorenzatti, Patricio Lopez-Jaramillo, Fernando Stuardo Wyss-Q, Xavier Pintó, Fernando Lanas, Josefina Medina, Livia T, Machado-H, Monica Acevedo, Paola Varleta Alfonso Bryce, Carlos Carrera, Carlos Ernesto Peñaherrera, José Ramón Gómez-M, Alfredo Lozada, Alonso Merchan-V, Daniel Piskorz, Enrique Morales, Maria Paniagua, Félix Medina-Palomino, Raul Alejandro Villar-M, Leonardo Cobos, Enrique Gómez-Alvares, Rodrigo Alonso, Juan Colan, Julio Chirinos, Jofre Lara, Vladimir Ullauri, Ildefonso Arocha; pertenecientes a la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP).

Documento de posición de expertos de la Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP). Avalado por la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), Sociedad Sur Americana de Cardiología (SSC), el Colegio Panamericano de Endotelio (CPAE) y la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS).

Este documento está siendo publicado conjuntamente con la Revista de la Sociedad Venezolana de Cardiología y la Revista de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 106-129

RESUMEN

En las guías clínicas actuales, la dislipidemia aterogénica (DA) es una entidad escasamente atendida. Debido a las frecuentes alteraciones en los lípidos asociados a la DA en Latino América (LA), se organizó un grupo de expertos que se ha denominado Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP) para generar un documento con análisis de su prevalencia y ofrecer recomendaciones prácticas. Se utilizó la metodología Delphi modificada, con revisión comprensiva de la literatura con énfasis en aquellas publicaciones con implicaciones para LA. Subsecuentemente, se desarrollaron preguntas claves para ser discutidas. En LA no existe un estudio global sobre los factores de riesgo que representan a la totalidad de la población. El análisis sistemático de las encuestas nacionales de salud y de los estudios sistemáticos de cohorte muestran consistentemente una alta prevalencia de las anormalidades lipídicas que definen la DA. La concentración baja del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) varía entre 34,1% a 53,3% y la de triglicéridos (TG) elevados del 25,5% al 31,2%, con mayor prevalencia entre los hombres. Múltiples causas se han reconocidos, como alta ingesta de alimentos de mayor densidad calórica, contenido de colesterol, grasas trans, sedentarismo y cambios epigenéticos. La DA bien puede ser tratada con los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) con incremento en la actividad física, ejercicio regular y dieta baja en carbohidratos y alta en ácidos grasos poliinsaturados, tales como los ácidos grasos omega-3 como intervención primaria. De ser necesario, esta estrategia sera suplementada con terapia farmacológica como la monoterapia con estatinas o la combinación de fibratos/ácidos grasos omega-3. Las anormalidades lipídicas que definen la DA tienen una elevada prevalencia en LA; su interacción con un estilo de vida no saludable, herencia y cambios epigenéticos están ligados a sus posibles causas. La DA es una causa importante de riesgo cardiovascular residual (RCVR) que debe ser diagnosticada y tratada. Es importante y necesario diseñar un estudio global de factores de riesgo en LA para conocer la real prevalencia de la DA.

Palabras clave: Dislipidemia aterogénica, triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos, Latino América, factor de riesgo cardiovascular, estatinas, fibratos, omega-3.

ATHEROGENIC DISLIPIDEMIA IN LATIN AMERICA: PREVALENCE, CAUSES AND TREATMENT

Articulo recibido en: Junio 2016. **Aceptado para publicación en:** Junio 2016.
Dirigir correspondencia a: Carlos Ponte. **Email:** ciponten@gmail.com

ABSTRACT

In the current clinical guidelines, atherogenic dyslipidemia (AD) is a poorly recognized entity. Due to the frequent lipid alterations associated with AD in Latin America (LA), we organized a group of experts named Latin American Academy for the study of Lipids (ALALIP), to generate a document for analyzing its prevalence and to offer practical recommendations. Using the Delphi methodology, we conducted a comprehensive literature review, with emphasis on those publications with implications for LA. Subsequently we developed key questions to be discussed. In LA there is no a global study on risk factors that represent the entire population. The systematic analysis of national health surveys and regional cohort studies showed a consistent high prevalence of the lipid abnormalities that define AD. Low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ranges from 34.1% to 53.3% and elevated triglycerides (TG) from 25.5% to 31.2%, more prevalent in men. There are multiple causes: high consumption of foods with a high caloric density, cholesterol and trans fats, sedentary lifestyle and epigenetic changes. AD must be well treated with therapeutic changes in lifestyle with increased in physical activities, regular exercise and a diet with a low proportion of carbohydrates y rich in poliunsatured fatty acid, such as omega-3 fatty acid as primary intervention. If needed, this strategie must be supplemented with pharmacological therapies such as monotherapy with statins or a combination of fibrates plus omega-3.fatty acid. Lipid abnormalities that define AD have a high prevalence in LA; the interaction between non-healthy lifestyle, inheritance and epigenetic changes, possibly are its cause. AD is an important cause of cardiovascular residual risk (CVRR), that must be diagnosed and treated. It is important and neccesary to design a global study of risk factors in LA to know the true prevalence of AD.

Key words: Atherogenic dyslipidemia, triglycerides, triglycerides-rich lipoproteins, Latin America, cardiovascular risk factor, statins, fibrates, omega-3 fatty acid.

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia aterogénica (DA) es una entidad clínica que frecuentemente es infradiagnosticada y subtratada. Una reciente revision sistemática de la literatura concluyó que las guías de práctica clínica especializadas en lípidos o en prevención cardiovascular, no sopesan la importancia de la DA y/o la abordan de forma tangencial, poco profunda y convincente, sin darle la notoriedad que esta anomalía lipídica tiene sobre el riesgo cardiovascular global y residual de los pacientes[1].

La DA se caracteriza por un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y de partículas aterogénicas en el plasma. El interés en las LPRTG ha fluctuado en los últimos años desde ser consideradas como causa importante de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA) hasta ser descartadas como uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Los resultados de recientes investigaciones epidemiológicas y de randomización mendeliana han renovado el interés en su papel como factor causal de la ECVA, su impacto en el riesgo residual y el efecto de su óptimo control en la reducción de la enfermedad cardiovascular (ECV)[2].

Latino América (LA) posee características étnicas, socioeconómicas y culturales que la distinguen de otras regiones del mundo; actualmente atraviesa por una transición epidemiológica y de cambios de estilos de vida con aumento en el consumo de productos ultraprocesados (PUP) y de alta densidad calórica (harinas fritas y bebidas azucaradas, entre otros), vida sedentaria relacionada con proceso de migración poblacional a las ciudades que deriva en un aumento significativo en la incidencia de obesidad, sobrepeso y enfermedades cardiometabólicas (ECM), superior a los registrados en otras regiones del mundo[3], factores que se asocian con un aumento de la prevalencia de DA.

Para revisar las evidencias existentes y extraer conclusiones sobre esta situación, se creó el grupo de expertos denominado Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP) con el objetivo de elaborar un documento que precise la prevalencia de esta condición en nuestra

región, y realice recomendaciones específicas que permitan optimizar el abordaje de la DA en LA, considerando la prevención, el diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de contribuir a la elaboración de políticas públicas dirigidas a reducir la morbimortalidad cardiovascular en LA.

METODOLOGÍA

Se utilizó una modificación del método Delphi[4] para lograr una metodología de comunicación sistemática y estructurada y extraer opiniones y conclusiones con argumentos soportados en evidencias y discusiones consensuadas.

Se seleccionó a un panel de expertos académicos de diferentes países latinoamericanos (Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Paraguay, Perú y Venezuela) elegidos en base a su experiencia en lipidología, nutrición y ECM. El panel fue organizado en pequeños grupos de trabajo para responder preguntas específicas previamente sugeridas por los coordinadores. Cada grupo respondió sus preguntas y posteriormente, en conjunto se discutieron las respuestas para la elaboración del documento final. Se aceptaron como unánimes aquellas recomendaciones que tuvieron un 100% de aceptación; de consenso, aquellas con, al menos, un 80%; y de desacuerdo, aquellas con menos del 80%. Todas las recomendaciones y conclusiones se incluyeron en el documento final.

Para responder cada pregunta se hizo una revisión sistemática de la literatura utilizando como palabras claves: dislipidemia aterogénica, triglicéridos, lipoproteinas ricas en triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densifdad (HDL-C), riesgo cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiometabólicas, y Latino América.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficos MEDLINE, ScIELO, LILACS, Revencyt, BIREME, ScIENTI, LIVECS y PERIÓDICA. La literatura no indexada, así como publicaciones oficiales o de organismos internacionales, fueron seleccionadas solamente si la metodología usada para su elaboración fue considerada apropiada. Se dió prioridad a las publicaciones que incluían datos epidemiológicos y de investigación clínica en LA y/o que sus conclusiones fuesen aplicables a esta región.

DEFINICIÓN DE DA

Clásicamente es definida como un grupo de alteraciones fenotípicas lipídicas caracterizadas por[5]:

1. Altas concentraciones de LPRTG.
2. Valores séricos normales o levemente elevados de C-LDL pero con mayor número de partículas debido a un predominio de LDL pequeñas y densas.
3. Colesterol No HDL elevado (colesterol total menos la cifra de C-HDL). Este parámetro corresponde al colesterol de todas las lipoproteínas aterogénicas incluyendo el de las C-LDL, los remanentes de quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la Lipoproteína "a", o Lp(a).
4. Concentración disminuida de C-HDL.

Este perfil lipídico alterado favorece la iniciación y desarrollo acelerado de la aterosclerosis[5], clínicamente asociado a ECVA y deficientemente atendido en las escalas tradicionales de riesgo[6,7].

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DA EN LA

La ECVA es la primera causa de muerte en LA, correspondiendo un 70% de ellas a infarto del miocardio (IM) y/o ictus. Los factores de riesgo modificables para estas enfermedades han sido bien definidos por los estudios INTERHEART[8] e INTERSTROKE[9], en los cuales LA tuvo una importante participación y entre los que se destacan la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la alterada relacion apolipoproteina B/A1, el tabaquismo y factores sicosociales.

¿Cuál es la prevalencia de la DA en LA? Es diferente a la de otras regiones? La prevalencia

de esta condición se obtuvo de los estudios realizados en muestras representativas de la población general o regional que incluyeron determinaciones de perfil lipídico.

La encuesta de salud de México, años 1992-1993, incluyó a 2.256 adultos entre 20 y 69 años de edad con muestras de sangre tomadas luego de 9 a 12 horas de ayuno. En esta muestra urbana, seleccionada de 417 ciudades con poblaciones superiores a 2500 habitantes, se reportó una prevalencia de C-HDL inferior a 35 mg/dL en 46,2 % de los hombres y en el 28,7% de las mujeres; no hubo diferencias en la prevalencia entre los diferentes rangos de edad. Un nivel de TG > 150 mg/dL se encontró en el 49,7% de los hombres y en el 30,8% de las mujeres, siendo progresivamente mayor a medida que se avanzaba en edad. La combinación de C-HDL bajo y TG elevados (valores > 200 mg/dL), se obtuvo en el 12,9 % de la muestra total, siendo esta combinación más frecuente en hombres que en mujeres (20,9% vs 7,2%, respectivamente)[10]. Esta encuesta se repitió años después, encontrándose que la frecuencia de ambas alteraciones combinadas subió significativamente desde 12,9% hasta 18,3% (41,8% de incremento)[11].

La Encuesta Nacional de Salud de Chile, años 2010-2011, fue una muestra representativa nacional seleccionada mediante un muestreo aleatorizado de 4.965 personas entre 18 y 74 años de edad. La prevalencia de TG ≥ 150 mg/dl medidos luego de ayuno de 9 horas o más fue del 31,2%, más frecuente en hombres que en mujeres (35,6 % vs 27,1%, respectivamente)[12]. No informaron sobre el C-HDL.

El estudio nacional sobre FRCV de República Dominicana (EFRICARD II)[13], incluyó a 4976 adultos entre 18 y 75 años, informando de una prevalencia de C-HDL <40 mg/dL de 30,7% siendo significativamente mayor en hombres que en mujeres (40,0 vs 26,4% p<0,0001), y una prevalencia de TG >150 mg/dL del 21% (26,3 en hombre vs 18,3 % en las mujeres, p<0,004).

En el estudio "Latin American Consortium of Studies in Obesity" (LASO)[14] se analizaron los resultados obtenidos de 11 estudios poblacionales independientes de sección cruzada hechos con similares metodologías en 8 países de LA, con una muestra total de 31.009 participantes, resultando en un 53,3% de prevalencia de cifras bajas de C-HDL (<40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres) y un 25,5% de prevalencia de TG elevados (≥ 150 mg/dL). No hubo procesamiento de las muestras en un laboratorio central.

En Venezuela, un estudio hecho en 3.108 individuos con 20 o más años de edad[15] mostró una prevalencia ajustada por edad de 24,1% de DA, con una frecuencia de HDL-C bajo del 65%. Cifras similares (24,7%) se obtuvieron en 4 estudios mas recientes en este país, lo que sugiere una prevalencia ponderada de DA en Venezuela del 24,7%[16].

Estos datos de estudios aislados soportan la aseveracion que la DA es epecialmente frecuente en LA, sin embargo dadas las diferencias metodologiocas de los estudios revisados estamos conscientes de la necesidad de implementar un estudio epidemiológico global con una metodología uniforme que determine consistentemente la prevalencia de la DA.

Comparando los datos parciales actualmente disponibles de C-HDL y TG de LA con los de otros países se obtuvo una mayor prevalencia de estas alteraciones en LA. En Estados Unidos, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (NHANES 2009-10)[17] mostró una prevalencia de C-HDL bajo del 30,1% (Intervalo de confianza [IC] 95%: 29,9-33,2%) la cual es inferior a la encontrada en LA[14]. En España, un estudio realizado en Murcia mostró una prevalencia de C-HDL bajo del 27,3% (IC 95% 25,1-29,4)[18]. Estos resultados sugieren que en LA la prevalencia reportada de C-HDL bajo es más alta que la documentada en otras partes del mundo, siendo mayores los porcentajes en mujeres.

Cuando se utiliza un punto de corte de TG ≥150 mg/dL, la prevalencia de TG elevados en los estudios de LA, con la excepción del estudio LASO[14], fue,

en general, más alta que en el estudio NHANES (24,3%; IC 95% 21,6-26,9)[17] y que en el estudio español[18] (22,8%; IC 95% 25,1-29,4%). La prevalencia de TG elevados fue consistentemente más alta en los hombres en LA. Finalmente, debe mencionarse que un estudio hecho en Venezuela mostró una menor prevalencia de C-HDL bajo en la población amerindia que en la población blanca y afrodescendiente[16].

No hay estudios en LA para cuantificar las partículas pequeñas y densas de C-LDL.

¿Cuáles podrían ser las causas de la prevalencia de estas anormalidades lipídicas en LA?

Socioeconómicas y culturales: LA tiene una serie de características étnicas, económicas y culturales únicas que influyen en una mayor prevalencia de ECM en nuestra región; de hecho, algunos datos indican que hay diferencias en los mecanismos y en el peso específico de los factores de riesgo en nuestra población[19]. Además, en LA el estrés psicosocial debe ser considerado como un factor adicional de riesgo cardiovascular[20].

Alimentarias: El consumo en mayor o menor grado de los diversos tipos de alimentos influirá en la prevalencia de las ECM.

Grasas: Las grasas saturadas se consumen en forma similar a otras regiones en vías de desarrollo del mundo, pero los ácidos grasos insaturados se consumen en poca cantidad siendo mas notorio el bajo consumo de AG omega 3 provenientes del pescado. Hay países como Argentina, Bolívia, México y Paraguay, donde su consumo es menor de 50 g/día. Fuentes importantes de grasas son las frituras, las harinas fritas y la grasa proveniente del cerdo.

Azúcares y productos ultraprocesados: Los azúcares refinados, las bebidas gaseosas con azúcar añadida y los productos ultraprocesados (PUP), que son formulaciones listas para comer o beber que contienen mayores cantidades de azúcar, grasas y sodio son extensamente consumidos en LA ya que son prácticos, ubicuos, muy bien publicitados, con alta palatabilidad y adictivos[21,22].

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó un estudio usando encuestas nacionales de 12 países, entre 1999 y 2013, examinando la asociación entre los cambios en las ventas anuales per cápita de PUP (en kilogramos) y los cambios en el promedio del IMC estandarizado en adultos. El estudio concluyó que el mercado en LA es el tercero en el mundo, detrás de Asia y Canadá, aumentando el 50% entre los años 2000 y 2013; sobrepasando al mercado de los EE.UU. en la venta de bebidas gaseosas azucaradas en el año 2013[22].

Educar a la población y legislar para reducir el consumo de estos productos es una oportunidad no aprovechada para disminuir la obesidad y las ECM en LA.

Genética y Epigenética: Como ya se describió, en las investigaciones epidemiológicas hechas en LA se evidenció que la anormalidad lipídica más frecuente son los valores bajos de C-HDL. Un estudio reciente ha sugerido que hay un componente genético asociado a la hipoalfalipoproteinemia en poblaciones de ascendencia nativa en LA[23], confirmando que el C-HDL bajo es la anormalidad lipídica más común en las poblaciones de ascendencia nativa americana, reportando prevalencias entre 40 y 50%. La contribución de este rasgo para el síndrome metabólico es mayor en personas con ancestros amerindios que en otros grupos étnicos.

Hoy día es absolutamente aceptado que los cambios ambientales pueden inducir alteraciones del tipo metilaciones o acetilaciones y en las histonas, denominados epigenéticos, que alteran la expresión del código genético y modifican el fenotipo.

Las modificaciones epigenéticas (transcriptómicas, proteinómicas, metabolómicas) que sufre la cromatina se asocian al nivel de activación de algunas funciones celulares y son trasmitidos de una generación de células a la siguiente[24] (Fig. 1).

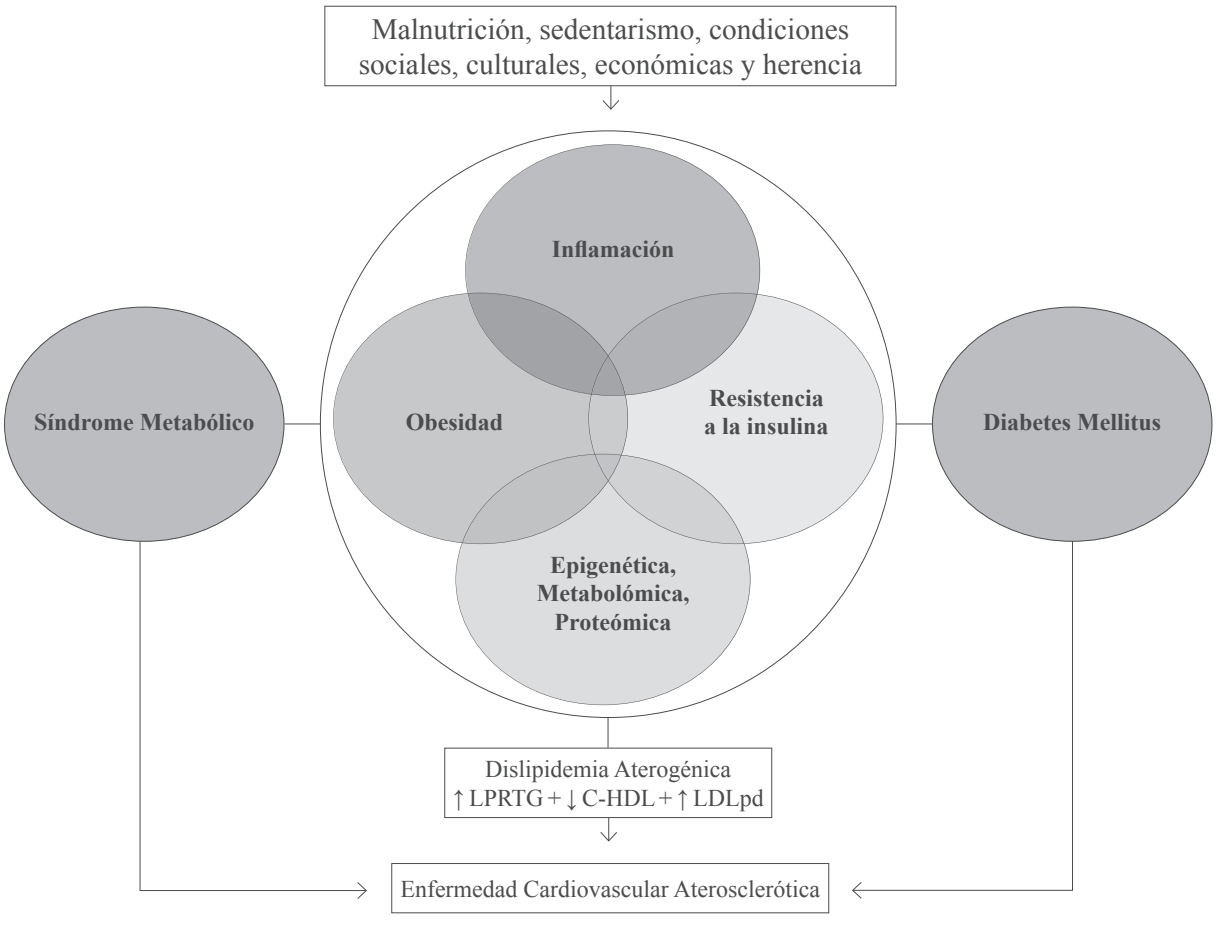


Fig. 1. Génesis de la dislipidemia aterogénica

El aumento de las tasas de ECM observada hoy día en LA podría ser el resultado de cambios epigenéticos debidos a la discrepancia entre el entorno nutricional durante la vida fetal y temprana, los llamados primeros mil días, y el entorno del adulto; esta discrepancia produce un desajuste entre la programación fetal del individuo y los cambios creados por la imposición de nuevos estilos de vida, afectando la expresión y el impacto de los factores de riesgo en las poblaciones[25]; esto explica, al menos en parte, por qué la obesidad abdominal fue el factor de riesgo atribuible en la población de LA más elevado en el estudio INTERHEART[8].

FISIOPATOLOGÍA DE LA DA Y SU RELACIÓN CON LA ECVA

¿Qué mecanismos originan la DA? El principal mecanismo implicado en su génesis parece ser la resistencia a la insulina. Los TG y los ésteres de colesterol son los dos lípidos más importantes en la circulación. Por ser hidrofóbicos, es imprescindible que se combinen con apoproteinas para formar lipoproteínas y así ser transportados en el plasma. El colesterol es transportado por todas las lipoproteínas, particularmente concentrado en las partículas de C-HDL y C-LDL.

En general, los TG se transportan en las VLDL, los quilomicrones y sus respectivos remanentes. Por su alto contenido de TG estas partículas son llamadas LPRTG. Las lipoproteínas además del contenido de TG o colesterol, su tamaño y densidad, pueden también caracterizarse por las apoproteínas. Así, la apoB100 se encuentra en las VLDL, IDL y LDL; en general esta fracción en conjunto es conocida como colestrol no HDL (C-No-HDL). Las HDL, por el contrario, contienen apoA1 como apopro-

teina. Los pacientes con DA se identifican fenotípicamente por un exceso de TG en sangre que frecuentemente se relaciona en forma independiente con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y el síndrome metabólico (SMet)[26,27].

En condiciones normales la lipólisis de los TG en los adipocitos es suprimida por la insulina (Fig. 2), pero en los estados de insulino resistencia, asociados con la obesidad abdominal y el sobrepeso, este fenómeno no ocurre y el resultado es la mayor disponibildad de ácidos grasos libres (AGL) en la circulación portal. Estos AGL llegan al hígado sirviendo de materia prima para favorecer la síntesis de TG por el hepatocito siendo su consecuencia inmediata (paso 2 de Fig. 2) una sobreproducción de partículas de VLDL grandes y ricas en TG, portadoras de apoCIII, que tienen un mayor tiempo de permanencia en plasma. La lipólisis de este exceso de TG de las VLDL genera remanentes de VLDL, IDL y finalmente (paso 3, Fig. 2) de LDL pequeñas y densas[28,29].

Paralelamente los altos contenidos de TG de las VLDL generan un intercambio exagerado de éstos por colesterol entre las VLDL y las HDL debido a la acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) (paso 4, Fig. 2), dando por resultado partículas de C-HDL anormalmente cargadas de TG, las cuales, a su vez, son blanco de la lipoprotein lipasa sensible a hormona (LPL) y de la lipasa hepática, enzimas que las depletan de TG (paso 5, Fig. 2), produciéndose partículas de C- HDL pequeñas y densas que son menos eficientes en el transporte reverso de colesterol y, además, son eliminadas más rápidamente de la circulación reduciendo en consecuencia su concentración en sangre[30]. En los pacientes con obesidad visceral las concentraciones bajas de C-HDL plasmático y de apoA1 se relacionan con las igualmente bajas de adiponectina[31].

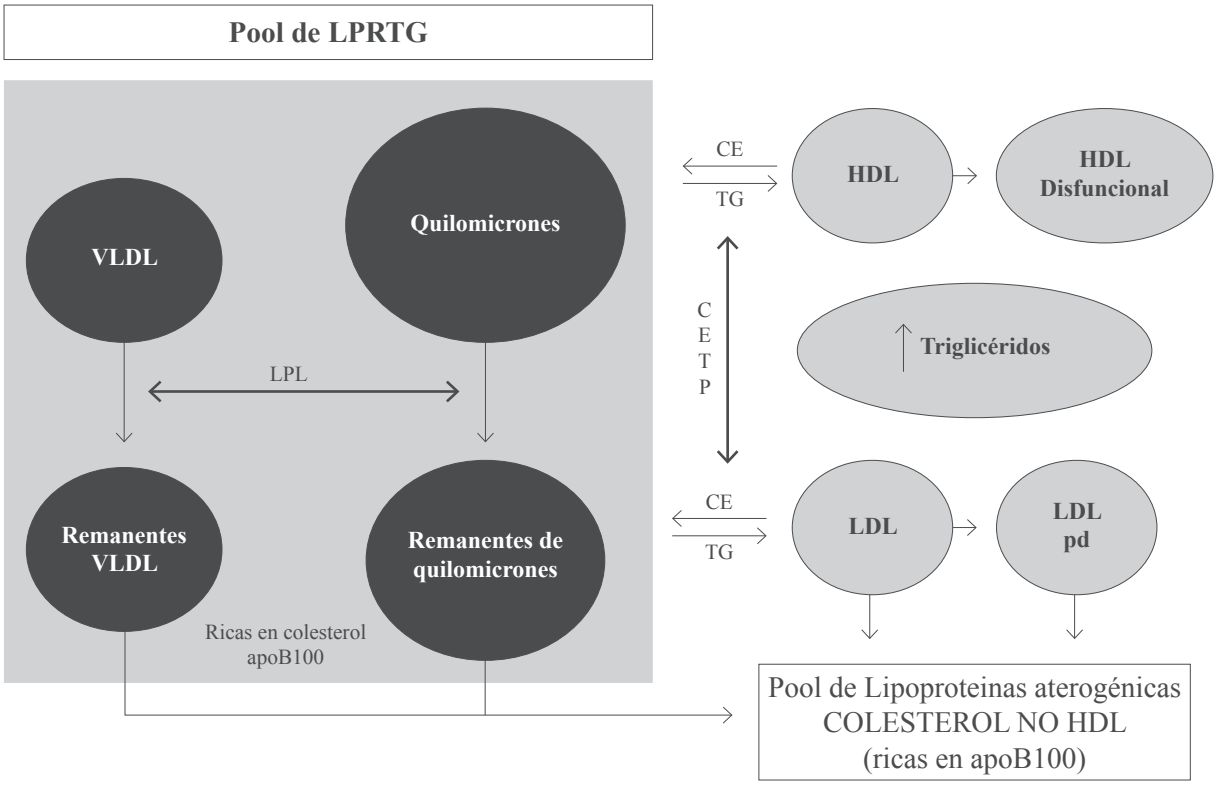


Fig. 2. Relación de la hipertrigliceridemia con la dislipidemia aterogénica.
CE: Colesterol esterificado; **CETP:** Enzima de transferencia de ésteres de colesterol; **LDLpd:** Lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas; **LPL:** Lipoprotein lipasa. Demás abreviaturas en el texto.

¿El exceso de TG debe ser considerado como el padre de la DA? En los estados de insulinorresistencia, y debido a su mayor tamaño y alto contenido de TG, la vida media de las LPRTG está prolongada y, en consecuencia, en los períodos posprandiales, los TG en sangre se mantienen elevados por mayor tiempo del que ocurre en las personas que no tienen resistencia a la insulina (hiperlipemia post prandial)[27,29,30,32].

Cuando existe un exceso de TG en plasma, el colesterol viaja en la sangre en mayor proporción en las LPRTG; por lo que la hipertrigliceridemia debe tomarse como un marcador de alteraciones metabólicas asociadas a un aumento de partículas aterogénicas circulantes como las LDLpd[30,32].

En estos pacientes la medición de C-LDL subestima la carga total de partículas aterogénicas, por lo que en pacientes con un alto nivel de TG la medición del C-No-HDL ofrece una mejor estimación del riesgo cardiovascular ya que incluye el colesterol presente en las partículas de C-LDL y en las LPRTG.

¿La DA es causa de enfermedad cardiovascular?

Evidencias epidemiológicas: Los estudios de intervención con drogas hipolipemiantes, especialmente con estatinas, han mostrado que las reducciones de C-LDL producen reducciones significativas de la morbimortalidad cardiovascular; sin embargo, a pesar de estos beneficios, persiste un nivel de riesgo residual en estos pacientes[33]. Este riesgo residual se debe a múltiples causas: coexistencia de otros factores de riesgo, el riesgo basal individual elevado, factores familiares y genéticos y la presencia de DA.

Este hecho se evidencia muy bien en un estudio de randomización mendeliana[34], un enfoque que minimiza problemas de causalidad inversa y evita factores de confusión, llevado a cabo en 73.513 individuos, que formaban parte de la cohorte del estudio general de Copenhagen, de los cuales 11.984 tuvieron un evento isquémico. A todos los participantes se les realizó un estudio genotípico para variantes que afectan a los niveles de colesterol, C-LDL, remanentes de colesterol no en ayunas, y C-HDL con el fin de buscar una asociación causal entre lipoproteínas y EAC. Los resultados mostraron que un aumento de los remanentes de colesterol en no ayunas de 1 mmol/L (39 mg/dL) se asociaba en forma proporcional con un riesgo incrementado de 2,8 veces de EAC, independientemente de valores bajos de C-HDL. Este hecho implica que el elevado contenido de colesterol que se trasporta en las LPRTG está relacionado con la EAC.

Basadas en la disparidades obtenidas en la medición de TG en ayunas y en no ayunas, se ha sugerido que las cifras de LPRTG (LPRTG= colesterol total menos [C-LDL + C-HDL]) sean un mejor marcador de riesgo en lugar de TG[35].

¿Podrían las LPRTG generar aterosclerosis? Las LPRTG comprenden una variedad de partículas de lipoproteínas que difieren en tamaño, densidad y contenido lipoproteico, pero que tienen en común una proporción significativa de TG en su composición con un potencial aterogénico debido a[21,35]:

1. Su pequeño tamaño, las VLDL tipo 2 y sus remanentes pueden atravesar el endotelio vascular y pasar a la íntima arterial.
2. Contener aproximadamente cuarenta veces más colesterol que las partículas de C-LDL.
3. Una vez en el espacio subendotelial estas partículas pueden ser fagocitadas por los macrófagos sin necesidad de ser oxidadas para formar células espumosas.

Además de la ApoB100, las LPRTG tienen en su conformación a la apolipoproteína CIII (ApoCIII) la cual desarrolla acciones biológicas múltiples que se han implicado con la aterogénesis[36]. La ApoCIII, modula la actividad de enzimas implicadas en el metabolismo de las lipoproteinas; así, puede elevar la concentración plasmática de las LPRTG al inhibir su degradación por la lipoprotein lipasa (LpL) endotelial, y reducir su captación por el receptor hepático de remanentes de lipoproteínas. Además, la apoCIII puede dis-

minuir acciones "protectoras" de las partícuilas de C-HDL, aumentar la apoptosis de células endoteliales y podría producir algunos efectos antiinflamatorios directos como ha sido sugerido por algunos estudios experimentales[37,38].

Por último, las LPRTG pueden también favorecer la protrombosis estimulando la producción de factor tisular desde las células endoteliales y los monocitos[39], promoviendo la generación de trombina[40], y reduciendo la actividad fibrinolítica[41].

¿Por qué las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas? Los pacientes con resistencia a la insulina y DA tienen un aumento de LPRTG y un mayor tiempo de residencia de estas partículas en el plasma facilitando el intercambio de TG y ésteres de colesterol entre estas partículas y las de C-LDL por la acción de las CETP. Esto genera un cambio en el tipo de partículas de LDL circulante, generando las llamadas LDL pequeñas y densas (LDLpd).

Existen diversas razones por las tales partículas podrían ser más aterogénicas que sus contrapartes de mayor tamaño y densidad[42,43]:

1. Menor afinidad al receptor de LDL y mayor tiempo de residencia en el plasma.
2. Mayor capacidad de penetración de la barrera endotelial (1,5-1,9 veces).
3. Poseer una afinidad superior para la unión a los proteoglicanos de la matriz subendotelial, aumentando su tiempo de residencia en la íntima.
4. Expresan una mayor susceptibilidad a la oxidación y a la glicosilación.

Recientemente, el estudio prospectivo de cohortes de Ludwigshafen[44] mostró, en 1643 sujetos referidos para angiografía coronaria, que no recibían drogas liporreductoras y seguidos por 9,9 años, que las partículas de LDL-C de menor tamaño (<16,5 nm) se asociaban a mayor riesgo de mortalidad total (HR: 1,24; IC 95%: 0,95-1,63) y cardiovascular (HR: 1,54; IC 95%: 1,06-2,12) que en aquellos con partículas de tamaño intermedio (16,5-16,8 nm). Estos resultados fueron robustos incluso luego de ajustarse para edad, sexo y otros factores cardiovasculares de riesgo.

¿Se favorece la aterosclerosis con los bajos niveles de C-HDL? ¿Qué efectos tienen las LPRTG sobre el C-HDL? Son múltiples acciones antiateroscleróticas dependientes de la acción de las partículas de C-HDL[27,45], las cuales han contribuido en la conformación de una hipótesis de protección funcional de la aterotrombosis, lo que pude explicar el efecto beneficioso del incremento en los valores del C-HDL.

Por otro lado, los niveles bajos de C-HDL se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares[46]; en la DA, las cifras elevadas de LPRTG favoforecen la formación de las HDL-3 que son más pequeñas y disfuncionales con mayor concentración de TG.

MEDIDAS POBLACIONALES E INDIVIDUALES PARA PREVENIR Y TRATAR LA DA

¿Cómo prevenir el desarrollo de la DA a nivel individual y poblacional? Las medidas dirigidas a mejorar los hábitos de alimentación y estilo de vida contribuyen a la prevención y a minimizar las complicaciones asociadas a las dislipidemias. Brevemente, la clave para prevenir la DA es la alimentación con un contenido apropiado de calorías, adaptado a las necesidades del gasto diario con incremento en el tiempo e intensidad de actividad física (Tabla I).

Una revisión detallada de las intervenciones no farmacológicas está fuera del enfoque de este documento, sin embargo se han resumido las recomendaciones en la tabla I.

Los médicos y las sociedades científicas de LA deben promover las políticas públicas como las que se exponen a continuación:

1. Reducir la disponibilidad y accesibilidad de PUP: Añadirles impuestos y/o restringir su venta en cantinas escolares y en tiendas que no sean de alimentos (En México por iniciativa

de las sociedades científicas se impuso un impuesto a las bebidas azucaradas).

2. Facilitar y aumentar el acceso a los alimentos saludables.

3. Educar a la población y cambiar la percepción sobre los PUP.

4. Promover un etiquetado detallado y destacar en los envases y la publicidad su efecto sobre la obesidad, y evitar o restringir la publicidad sobre estos productos.

5. Incrementar la educación desde la infancia en cuanto a la necesidad del ejercicio y la alimientación saludable.

Tabla I. Cambios Terapéuticos del Estilo de Vida (CTEV) que influyen en la DA

Mantener un peso saludable
Peso normal = IMC 20 - 25.
Reducción del 5 - 10 % del peso, si el paciente tiene sobrepeso.
Ingesta de calorías totales diarias recomendadas (CTDR)
Ingesta de CTDR ≈ 25 - 30 Kcal x Kg de peso ideal.
Distribución = Hidratos de Carbono (HC) < 50 %, Grasas 25 - 35 %. Proteínas 15 - 20 %.
Reducción del consumo de carbohidratos (CHO)
< 50 – 60 % de las CTDR.
↓ de azúcares de absorción rápida o de alto índice glucémico.
Modificación del patrón de consumo de ácidos grasos y colesterol
↓ Ácidos grasos saturados < 7 % de las CTDR.
↓ Grasas trans< 1 % de CTDR.
↑ Ácidos grasos monoinsaturados > 20 % de CTDR.
↑ Ácidos grasos poli-insaturados > 10 % de CTDR.
↑ Consumo de aceite de oliva.
↓ Colesterol < 200 mg / día.
Consumo de proteínas
< 15 % de las CTDR.
Moderar el consumo de alcohol
Hombres = < 3 bebidas al día y/o < 170 g a la semana.
Mujeres = < 2 bebidas al día y/o < 100 g a la semana.
Controlar el consumo de sal
Na+ : 3 a 5 g al día (7.5-12.5 g de sal/día).
Ejercicio físico
Caminar (actividad física moderada) > 150 minutos a la semana o 75 minutos de actividad física más vigorosa a la semana. Debe combinarse con ejercicios de resistencia para prevenir la sarcopenia.
Otros elementos
Agua > 8 vasos al día.
Fibra soluble > 20 g al día.
> 5 raciones al día de alguno de los siguientes: frutas, vegetales, cereales integrales.
Control del estrés psico-social.

¿CÓMO DIAGNOSTICAR LA DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA?

¿Debe realizarse el perfil lipídico en ayunas o no? Esta es una pregunta que sigue siendo polémica; algunas publicaciones recientes[34,47] afirman que, comparativamente, el perfil lipídico realizado en no ayunas es más útil e informativo para la predicción del riesgo cardiovascular que el hecho en ayunas. La Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio[47], emitieron recientemente una declaración conjunta de consenso en la cual afirman que el ayuno no es requerido de forma rutinaria para la determinación del perfil lipídico. Por lo expuesto anteriormente, en este documento no se recomienda la medición en ayunas.

¿Cuál debe ser la meta terapéutica en DA: TG, HDL, Apo B, Colesterol No HDL, o remanentes? Para nuestro grupo de trabajo es imperativo definir y alcanzar las metas basadas en el riesgo individual (Tabla II) ya que permiten precisar la intensidad de tratamiento farmacológico y estimular al paciente a conocer su riesgo y controlar la adherencia a la terapia. Varias guías nacionales en LA comparten esta posición y mantienen la necesidad de emplear metas de C-LDL[48,49]. Aunque en el paciente con DA, la sola evaluación y tratamiento del C-LDL subestima el RCV. Por esta razón, recomendamos que en estos pacientes una vez lograda la meta del C-LDL según su riesgo, considerarse al C-No-HDL como una meta terapéutica secundaria cuyos valores están resumidos en la tabla II.

Tabla II. Metas de C-LDL y C-No-HDL (mg/dL) según las categoría de riesgo[48,52]

Categoría de riesgo	C-LDL	C-No-HDL
Bajo	≤ 130	≤ 160
Intermedio	≤ 100	≤ 130
Alto y muy alto	≤ 70	≤ 100

Considerando que hay una estrecha relación entre la concentración plasmática de apoB100 y el C-No-HDL, lo más razonable y efectivo por costo es evaluar y tratar esta última variable. Este abordaje ofrece una mayor información sobre el potencial aterogénico del plasma en estos pacientes[50,51].

¿QUÉ FÁRMACOS HAN DEMOSTRADO EFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA DA Y CUÁL ES SU EFECTO EN LA MORBIMORTALIDAD CV?

Aunque la definición clínica de la severidad de la hipertrigliceridemia (HTG) difiere entre las distintas guías, la mayoría de ellas la establecen con un valor TG >500 mg/dL[48,52-54]; en este caso la disminución de los TG tiene como objetivo inmediato el reducir el riesgo de pancreatitis que es mayor al riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Esta posición es compartida unánimemente en este documento, por lo que las siguientes recomendaciones terapeúticas van dirigidas exclusivamente a pacientes con valores de TG>200 mg/dL y < a 500 mg/dL, es decir en pacientes en los cuales el objetivo sea la reducción del riesgo de ECVA.

Las clases terapéuticas que tienen efecto sobre la reducción de los TG son: Fibratos, ácidos grasos omega-3 (eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) y la niacina (Tabla III). Todas estas clases tienen efectos metabólicos sobre las LPRTG, reducen efectivamente los TG y el C-No-HDL y elevan el C-HDL, aunque con diferencias en potencia entre cada una de ellas. Los resultados en ensayos clínicos con estos de fármacos han sido variables, pero cuando se analiza su uso en pacientes con DA hay coincidencia en su beneficio en la disminución del riesgo CV.

Las estatinas continúan siendo el pilar del tratamiento de la dislipidemia y su riesgo asociado, pero por ser su objetivo la reducción del C-LDL no serán discutidas en este documento.

Fibratos: Disminuyen la concentración de TG en 36%, de C–No-HDL entre 6 % y 16% y de LDL-C en 8% y producen un aumento de 10% del C-HDL. En pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) muy severa se puede observar un leve aumento del C-LDL inducido por los fibratos.

Tabla III. Fármacos disponibles y efectos sobre las diferentes partículas lipídicas[48,52-54]

Agente	Mecanismo de acción	Efectos sobre las patículas lipídicas			
		TG	C-No-HDL	C-HDL	C-LDL
Fibratos	Agonista débil de los PPAR-α.				
	Disminuye la producción de apoCIII				
	Aumenta expresión de LPL	-36	-6 a -16	+10	-8
	Aumenta la APOB100 en LPRTG				
	Disminuye actividad de CETP				
Ácidos grasos Omega-3 (EPA, DHA)	Disminuye la síntesis de TG				
	Inhibe la DGAT-2				
	Disminuye la lipogénesis hepática				
	Aumenta la beta oxidación y disminuye la esteatosis hepática	-25 a -34	-8	-1-3	+5 a -11
	Disminuye la Lp-PLA2				
	Disminuye apoCIII				
Niacina	Disminuye la síntesis de TG				
	Inhibe la DGAT-2				
	Acelera la degradación hepática de apoB	-20	-7 a -39	+16	-12
	Disminuye la secreción hepática de VLDL y LDL				
	Disminuye catabolismo y eliminación de apoA				

Abreviaturas: PPARα receptor activado del proliferador de peroxisoma. **CETP:** Proteina transportadora de ésteres de colesterol. **DGAT-2:** Diacil glicerol acil transferasa. **DHA:** äcido docosahexaenoico. **EPA** ácido eicosapentaenoico. **LpPLA2:** Lipoprotein lipasa. **PL2**.Resto en el texto.

Hasta la fecha, los ensayos clínicos randomizados (ECR) para estudiar los efectos de los fibratos en la morbimortalidad CV han tenido resultados dispares[55-58]: algunos estudios sugieren un beneficio modesto, particularmente cuando existen otros factores de riesgo además de HTG, como es el caso de pacientes con C-HDL bajo o síndrome metabólico. Por otra parte, hay resultados negativos en otros ECR.

Los meta análisis de ECR han sugerido beneficios con el uso de fibratos en HTG. El meta análisis de Jun, hecho con 18 ECR que utilizaron fibratos para demostrar su efecto en el riesgo CV, que incluyó a 45.058 individuos, encontró una reducción significativa de ECVA (RR 10%; P = 0.048), pero sin efecto en la mortalidad total[59]. Otro meta análisis, con 5.068 pacientes con valores de TG >200 mg/dl y C-HDL<40 mg/dl mostró una reducción de eventos CV de 29%; posiblemente este perfil de pacientes sea hasta la fecha el que ha obtenido mayor beneficio de reducción de la morbimortalidad CV en los ECR hechos con fibratos[60].

Los fibratos son drogas que deben utilizarse con precaución en combinación con estatinas por el riesgo de miopatía severa, rabdomiolisis y daño hepático; por esta razón, aunque no hay una contraindicación absoluta para su uso combinado, excepto para genfibrozilo, los pacientes en los que se utilize la combinación de fibratos con estatinas deben ser monitoreados para detectar síntomas musculares y cambios en las enzimas musculares y hepáticas.

Ácidos grasos omega-3: Las presentaciones de AG omega-3 que son consideradas productos farmacológicos por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), y que han sido probadas en ensayos clínicos, son formulaciones purificadas de EPA y/o DHA, bien sea en forma de mezcla de ésteres etílicos altamente purificados (<90%) de EPA y DHA o en forma de presentaciones únicas de ácidos carboxílicos de EPA o DHA.

Las presentaciones de libre venta ofrecidas como suplementos tienen concentraciones variables

de EPA y DHA, no están purificadas, pueden contener otros ácidos grasos o concentraciones variables de toxinas y no deben ser utilizadas para el tratamiento de la HTG.

Los AG omega-3 en dosis entre 2 y 4 gramos al día, han demostrado disminuir los valores de TG entre 25% y 34%, los niveles de C-VLDL entre 20-42% y aumentar los valores de C-HDL entre 1-3%, y los valores de C-LDL registran un leve aumento entre 5 y 11%[61]. En general, a mayores valores basales de TG, mayor es el beneficio.

Al igual que los fibratos, los ECR con AG omega-3 han arrojado resultados controversiales[62,63]. Un meta análisis con estos estudios[64] incluyó a 63.030 pacientes, mostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (RR: 0,86; IC 95%: 0,75 – 0,99; P = 0,03), pero sin beneficios en la mortalidad total o un punto cardiovascular compuesto de IM, ictus y muerte cardiovascular (P = 0,24 y P = 0,28, respectivamente). Es importante mencionar que en un análisis de subgrupos de este último meta análisis, hecho en los pacientes con niveles basales de TG >150 mg/dL comparados con los que tenían <150mg/dL si se demostró beneficio en el punto cardiovascular compuesto. (RR: 0,82; IC 95%: 0,74-0,91; P = 0,006).

La heterogeneidad en los resultados observados en los ECR puede ser debida, en parte, a la inclusión de sujetos con valores basales normales de TG (< 150 mg/dL), por lo que actualmente los estudios que se realizan con AG omega-3 tienen como requisito obligado la inclusión de pacientes con alto riesgo CV y valores de TG entre 200 mg/dL y 500 mg/dL.

Los efectos adversos más comunes asociados con AG omega-3 son gastrointestinales (náusea y diarrea), aunque en las presentaciones más purificadas estos efectos son muy escasos. La tasa de interrupción del tratamiento observada en ECR es similar entre AG omega-3 y placebo y, además, no se afecta la función hepática[65,66]. Es importante destacar que no hay ningún tipo de interacción con estatinas u otras drogas hipolipemiantes por lo que los AG omega-3 se pueden utilizar con seguridad en combinación con las estatinas, con fibratos o en terapia triple.

Niacina: Reduce los valores de TG en 20%, de C-LDL en 12%, de C-No-HDL entre 7% y 39% y aumenta la cifra de HDL-C en 16%. Hasta la fecha los grandes ECR con niacina añadida a estatinas no han demostrado reducciones del riesgo CV[67,68]. Un análisis post-hoc demostró que en los pacientes con TG>200 mg/dL y C-HDL < 32 mg/dL, la niacina parece reducir eventos de ECVA en un 37% (p<0,05)[69].

Los efectos adversos frecuentes limitan el uso de la niacina: el más común es la vasodilatación cutánea o "flushing" que según algunos reportes puede verse hasta en un 70% de los pacientes[69], pero este porcentaje es menor con la formulación de liberación extendida. Otros efectos adversos a tener en cuenta son la elevación de la glicemia, efectos gastrointestinales y la miopatía.

Con el fin de minimizar los efectos adversos y aumentar los beneficios clínicos de la niacina se llevó a cabo el estudio HPS-THRIVE en pacientes con aterosclerosis que estuviesen recibiendo estatinas[68]. Este estudio probó, contra placebo, el uso de una combinación de niacina de liberación extendida y laropiplant, un inhibidor selectivo del receptor de prostaglandina D que es el responsable de los efectos adversos cutáneos de la niacina. HPS-THRIVE no logró demostrar reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes y, al contrario de lo que se esperaba, con la combinación de niacina y laropiplant hubo un exceso significativo de efectos adversos cutáneos, músculo esqueléticos, gastrointestinales y metabólicos. Estos resultados en conjunto con los del estudio AIM–HIGH[69] cuestionan la utilización de niacina como terapia de combinación en los pacientes hiperlipidemicos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DA

¿Por qué tratar la DA? De acuerdo a lo expuesto en detalle en las evidencias epidemiológicas y fisiopatológicas, está demostrado que[70,71]:

1. En LA, la DA es un factor clave de riesgo CV, con una prevalencia e impacto poblacional mayor a la registrada en otras regiones.
2. La DA es causa de ECVA, y de riesgo residual.
3. Existe evidencia clínica que sugiere que el tratamiento de la DA podría alterar el curso de la aterosclerosis, del riesgo cardiovascular lipídico (tanto en prevención primaria como secundaria) y del riesgo cardiovascular residual.

En ese sentido, este grupo concluye unánimemente que:

- En LA existe la necesidad de llevar a cabo un estudio multicéntrico internacional con el uso de AG omega 3 y/o fibratos en pacientes con DA para demostrar su efecto en la reducción de eventos CV.
- Cambiar los actuales paradigmas de tratamiento de la DA en LA a fin de que en los pacientes, luego del tratamiento óptimo con estatinas, sea tratado el colesterol No HDL, como subrogado de las LPRTG, para reducir el riesgo cardiovascular residual tanto a nivel individual como global[76].

¿Con qué tratar la DA? El tratamiento de la DA debería, al menos conceptualmente, modificar las alteraciones metabólicas subyacentes: reducir TG y la proporción de partículas LDLpd, elevar el C-HDL, y acelerar el aclaramiento de todas las LPRTG.

Hasta la fecha ninguno de los grandes ensayos clínicos plantea su hipótesis terapéutica específica en los pacientes con DA, así que la información referida al beneficio de estos pacientes es extrapolada del análisis post hoc de subgrupos y de meta analisis. Es importante puntualizar que ningún fármaco es capaz por sí solo de producir todos los cambios lipídicos mencionados por lo que se debe recurrir a combinaciones de drogas; así que, al menos en prevención secundaria y en pacientes con alto riesgo CV y con DA que a pesar del tratamiento óptimo con estatinas persistan con hipertrigliceridemia, se debe iniciar tratamiento adicional con AG omega-3 y/o fibratos.

Maki y colaboradores en un reciente meta análisis[73] con un grupo de ECR realizados con fibratos, niacina, AG omega-3, solos o combinados con estatinas, demostró que aún cuando no hay reducción global del riesgo cardiovascular en todos los individuos, en el subgrupo con TG elevados y HDL bajo (elementos constitutivos de la DA) si hubo una reducción estadística importante en el riesgo cardiovascular.

¿Qué valor, y de cuál partícula, debe ser escogido para tratar? La alteración metabólica que mejor define la DA es la hipertrigliceridemia. Por esta razón el valor basal de TG debe marcar el punto de partida para establecer objetivos y escoger la terapia farmacológica apropiada[48,52-54,73], luego de la corrección del C-LDL. También, el C-No-HDL, por su mayor capacidad para predecir el riesgo CV debe ser considerado como objetivo terapéutico[74].

Como se muestra en la Tabla IV, los niveles de TG se emplean para definir el objetivo terapéutico primario; así, niveles superiores a 500 mg/dL obligan a tener como meta inicial la reducción del riesgo de pancreatitis y secundariamente el riesgo cardiovascular[75]. Lo contrario ocurre cuando los valores de TG están entre 200 y 499 mg/dL en donde la reducción del C-LDL es el objetivo primario, siendo el secundario la reducción del C-No-HDL.

Tabla IV. Objetivos terapéuticos basados en nivel basal de triglicéridos[48,52-54,73]

TG (mg/dL)	Clasificación	Objetivo terapéutico	Meta Terapeútica
< 200	Leve	Reducir RCVG	↓ C-LDL
200 - 499	Moderada	Reducir RCVG	↓C-LDL y ↓C- No-HDL
> 500	Severa	Reducir riesgo de pancreatitis	↓ TG

*RCVG: Riesgo cardiovascular global

El C-HDL bajo se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, pero las intervenciones farmacológicas dirigidas a aumentarlo no han demostrado consistentemente una reducción del riesgo de eventos clínicos o de la mortalidad[76]. Los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) y especialmente el ejercicio, más que los fármacos, son las intervenciones más eficaces para aumentar el C–HDL.

¿Cuál es el algoritmo de tratamiento del paciente con DA? (Figura 3): Se propone el siguiente esquema para el abordaje general de tratamiento:

1. Sugerir de manera clara y precisa los cambios terapéuticos de estilo de vida (CTEV) como paso básico, inicial e insustituible (Tabla I).
2. Evaluar el riesgo cardiovascular global (RCVG) del paciente.
3. Identificar el objetivo terapéutico (LDL-C y C-No-HDL) y la meta acorde a su nivel de riesgo (Tabla II). En cada consulta sucesiva debe interrogarse sobre el cumplimiento de estas medidas; sería ideal trabajar con un nutricionista, un psicólogo y un técnico en terapia física. Utilize, de ser posible, aplicaciones electrónicas para ayudar en su cumplimiento.
4. Calcular el porcentaje de reducción de C-LDL y C-No-HDL requerido para alcanzar la meta.
5. Las estatinas son la primera opción terapéutica en la mayoría de los pacientes con DA. Escoger la dosis de estatina que, en promedio, pueda lograr la reducción deseada. En consultas sucesivas, de no lograrse la meta de C-LDL, intensificar el tratamiento, utilize ezetimiba o escoja alguna de las estatinas más potentes, si es necesario.
6. Una vez lograda la meta de C-LDL, verificar si se alcanzó la meta de C-No-LDL y en caso de que no haberlo logrado utilize terapia de combinación con AG omega-3 o fibratos.

El algoritmo diseñado para pacientes con riesgo moderado o alto, y/o con DM2 refuerza la necesidad de intentar siempre alcanzar la meta de C-LDL como primer objetivo. La meta de C-No-HDL debe ser evaluada luego de, al menos, tres meses de óptimo cumplimiento de la terapia y de los CTEV y en caso de no haberse alcanzado la meta, ha de recomendarse la terapia de combinación (Fig. 3).

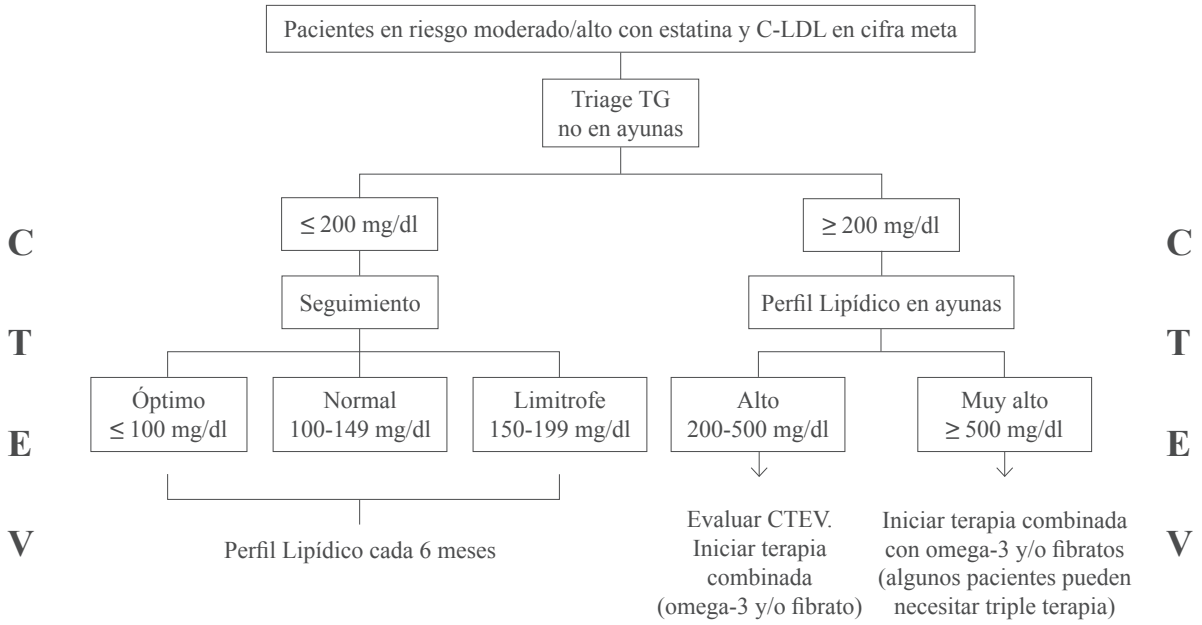


Fig. 3. Algoritmo propuesto de tratamiento para pacientes con dislipidemia aterogénica.
Abreviaturas: Descritas en el texto.

Principios generales:

Tradicionalmente el tratamiento de los lípidos para la reducción de la ECVA se basa en la intervención terapéutica en pacientes con riesgo alto (pacientes con síndrome coronario agudo reciente, EAC, enfermedad vásculocerebral, enfermedad arterial periférica, diabéticos, hipertensos, con hiperlipidemia severa y pacientes con múltiples factores de riesgo no controlados a pesar de recibir tratamiento efectivo). Sin embargo, el mayor número de muertes debido ECVA ocurre en los individuos de riesgo bajo o intermedio, simplemente porque ellos representan un grupo más numeroso[77]. Por lo tanto el paso inicial indispensable y obligatorio para el abordaje terapeútico de cada paciente debe ser el cálculo del RCVG para estimar la probabilidad de un evento cardiovascular en los próximos 5 a 10 años; esto tiene varias finalidades: primero, permite clasificar el nivel de riesgo del paciente; segundo, al compartir con el paciente su riesgo lo involucramos en su tratamiento y esto ayuda al cumplimiento del mismo; y, tercero, nos permite definir metas terapeúticas individualizadas[78].

Para definir el RCVG de cada paciente existen diversas fórmulas o tablas de riesgo; sin embargo, no es posible recomendar con certeza absoluta una de estas tablas o fórmulas para LA ya que no han sido validadas en la región.

La escala de Framingham[7] es posiblemente la más utilizada; predice el riesgo de EAC pero existen dudas razonables sobre su aplicabilidad en la población latina ya que puede subestimar o sobreestimar el riesgo[79]. Otra escala muy utilizada es la de la Sociedad Europea de Cardiología (SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation)[8] que es el resultado del análisis de 12 encuestas nacionales de países europeos; pero, no está globalmente validada en LA.

Por el contrario, la escala derivada del estudio INTERHEART[80] tiene validación de la población de LA, pero con el agravante que para su aplicación se necesita medir apoB100 y apoA1, lo cual incrementa su costo y dificulta su aplicabilidad en LA.

Por último, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón propusieron la ecuación: ACC/AHA – ASCV Risk Estimator Pooled Cohort Equations[81] que permite la posibilidad de evaluar el "Riesgo de por vida" (o a largo plazo: 20 - 30 años) lo cual puede ser útil al evaluar pacientes jóvenes (20 - 40 años) con antecedentes familiares de ECVA o factores de riesgo. El problema es que en los registros utilizados para su diseño la representación de población latina fue escasa, pero puede ser utilizada conociendo esa limitante.

Hubo discrepancias en nuestro grupo sobre cuál escala de riesgo recomendar; pero, el consenso fue unánime en considerar como imprescindible la estimación del RCVG de cada paciente, y que la herramienta utilizada sea siempre la misma. Además, planteamos la necesidad perentoria de diseñar y validar una herramienta regional para el cálculo de riesgo CV en LA.

Además del cálculo de riesgo, debe realizarse exhaustivamente la búsqueda sistemática de aterosclerosis subclínica que permita diagnosticar la existencia de enfermedad en la etapa preclínica (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, índice tobillo-brazo, calcio coronario, presencia de placas en carótidas o arterias femorales) y de daño a órganos blanco. Finalmente, es importante resaltar que en LA el estrés psicosocial es un factor muy importante que debe ser tomado en cuenta para cualquier estimación de riesgo.

Identificar el objetivo terapéutico y la meta acorde al nivel de riesgo:

Nuestro grupo mantiene unánimemente la necesidad de establecer y conseguir metas ya que son útiles para orientar la terapia, optimizar e individualizar la reducción de riesgo y monitorizar el cumplimiento de la terapia; en ese sentido sugerimos alcanzar metas según el RCVG (Tabla II).

Como norma, las metas de C-No-HDL son 30 mg/dL mayores que las de C-LDL; de manera que para la mayoría de los pacientes con DA

las metas de C-LDL y C-No-HDL serían < 100 y < 130 mg/dl, respectivamente, excepto para los pacientes con enfermedad CV establecida (prevención secundaria) y los diabéticos con riesgo cardiovascular > 7,5 % en 10 años en los cuales las metas serían < 70 y < 100 mg/dl, respectivamente (ver tabla II).

¿Qué tipo de estatina escoger?

Para escoger la estatina y la dosis necesaria para lograr la meta de C-LDL adaptamos las recomendaciones de las Guías para el Tratamiento del Colesterol para Reducir el Riesgo Cardiovascular Aterosclerótico en Adultos[53] (Tabla V).

Terapia para lograr meta de C-No-HDL.

Además de su consabido efecto sobre el C-LDL, las estatinas reducen los niveles plasmáticos de los TG en un 15-50% y pueden aumentar el C-HDL hasta un 15%. Estos últimos efectos son proporcionales al nivel basal de los TG. Así, las estatinas son la primera opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con dislipidemia y, luego de lograda la meta de C-LDL, si los niveles de C-No-HDL permanecen elevados se debe escoger una terapia de combinacion para reducirlos (Tabla VI).

Los pacientes con DA que más se benefician de la terapia combinada son aquellos con TG> 200 y C-HDL < 40 mg/dL. Los grandes estudios de intervención con estatinas (análisis post hoc de > 4.000 pacientes) apoyan el concepto de un beneficio cardiovascular añadido cuando se combinan estatinas con AG omega-3 o con fibratos en estos pacientes[60]. Los fibratos de última generación como el fenofibrato y el ciprofibrato han demostrado ser más seguros en esta terapia de combinación.

CONCLUSIONES

En LA las anormalidades lipídicas relacionadas a la DA tienen una alta prevalencia, probablemente mayor a la observada en otras regiones del mundo. Hemos llegado a esta conclusión luego del análisis sistemático de encuestas nacionales

Tabla V. Intensidad de tratamiento con estatinas[53]

	Alta	Moderada	Baja
Reducción de LDL-C (%) necesaria para llegar a la meta	> 50 %	30 - 49 %	< 30 %
Indicaciones	ECVA clínica	ECVA clínica y edad	Intolerancia a tratamiento con estatinas de intensidad moderada y alta
	LDL-C > 190 mg/dL	LDL-C > 190 mg/dL (Intolerante a estatina de alta intensidad)	
	Diabetes, LDL-C: 70-189 mg/dL	Diabetes LDL-C > 100 mg/dL	
	Riesgo de ECVA > 7,5 %/10 años	No Diabetes LDL-C 70 - 189 mg/dL	
		Riesgo de ECVA > 7,5 %/10 año	
Ejemplos	Atorvastatina 40 - 80 mg	Atorvastatina 10 - 20 mg	Simvastatina 10 mg
	Rosuvastatina 20 - 40 mg	Rosuvastatina 5 - 10 mg	Pravastatina 10 - 20 mg
		Simvastatina 20 - 40 mg	Lovastatina 20 mg
		Pravastatina 40 - 80 mg	Fluvastatina 20 - 40 mg
		Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
		Fluvastatina 80 mg	
		Pitavastatina 2 - 4 mg	

Tabla VI. Recomendaciones terapéuticas según el nivel basal de TG

TG (mg/dL)	Clasificación Según TG	Objetivo Primario	Tratamiento Farmacológico	
			1a línea u opción	2a línea u opción
150 - 199	Ligera	C-LDL	Estatinas	Ezetimiba
200 - 499	Moderada	LDL-C C- No-HDL	Estatinas	AG omega-3 Fibratos Niacina
> 500	Severa	TG para reducir riesgo de pancreatitis	Fibratos AG omega-3 Niacina	Estatinas

de salud y estudios regionales de cohorte con muestras poblacionales suficientemente grandes como para ser consideradas representativas. Es necesario clarificar que este análisis, aunque está basado en un gran número de reportes y con una población significativa, solo nos permite elaborar una hipótesis que debería motivar un estudio prospectivo de diseño gobal que sea representativo de nuestra entera población (urbana, rural, indígena, afro-descendiente, mestiza, de habitantes de las planicies, de la costa y de las altas montañas) hecho con una única metodología, para estudiar la real prevalencia de la DA y otros factores de riesgo en LA.

Un estudio de este tipo podría ayudarnos a comprender mejor las causas de esta supuesta alta prevalencia de DA en LA y a determinar su impacto económico y humano; adicionalmente, este estudio sería fundamental en el diseño e implementación de políticas públicas y acciones médicas que podrían reducir la prevalencia y consecuencias de la DA en LA.

Nuestra hipótesis es que la causa de esta alta prevalencia de DA en LA parecen ser multiples; postulamos que ellas son el resultado de la interacción, en grados diversos, de la carga genética y sus modificaciones epigenéticas combinadas con un estilo de vida sedentario y una nutrición inadecuada, principalmente derivada de un alto consumo de PUP, grasas trans y colesterol, y de bebidas endulzadas. Todos estos factores están relacionados a las variables psico-culturales y socio-económicas típicas de nuestra región.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad e incapacidad en nuestro subcontinente, y la DA es causa de ECVA. Las alteraciones lipídicas que definen a la DA incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, y son factores importantes en el riesgo residual de estos pacientes; por lo tanto, la DA debería ser diagnosticada y tratada de una manera efectiva y sistemática.

La meta terapéutica primaria en el tratamiento de la DA es el nivel de C-LDL, definido de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente y debe considerarse al C-No-HDL como una meta terapéutica secundaria una vez logrado el control del C-LDL.

Finalmente, queremos decir que LA es una región con grandes desigualdades económicas y sociales que imponen a su población varias dificultades para el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados; esta es una de las razones por las cuales en los países latinoamericanos la prevención de las enfermedades cardiovasculares, basada en una mejor comprensión de nuestros factores de riesgo y nuestras características sociales y culturales, debería ser la prioridad número uno, con la ventaja adicional de ser altamente costo-efectiva. En nuestra región la prevención cardiovascular no debería ser una opción sino una obligación.

Como un corolario, es necesario realizar adecuadas investigaciones epidemiológicas que determinen la real prevalencia de DA en nuestra región, sus causas reales y repercusiones médicas,

sociales y económicas, para diseñar y aplicar políticas públicas y para tomar acciones médicas que reduzcan su incidencia e impacto.

La meta terapéutica primaria en el tratamiento de la DA es el nivel de C-LDL, definido de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente. Después de alcanzar esta meta con la efectiva aplicación de cambios del estilo de vida, el uso óptimo de estatinas y, eventualmente, con la adición de ezetimiba, es necesario alcanzar la meta de C-No-HDL basado en la adición de AG omega-3 y/o fibratos, sobre todo en pacientes de riesgo intermedio o alto.

Finalmente, LA es una región con grandes desigualdades económicas y sociales que imponen a su población varias dificultades para el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados; esta es una de las razones por las cuales en los países latinoamericanos la prevención de las enfermedades cardiovasculares, basada en una mejor comprensión de nuestros factores de riesgo y nuestras características sociales y culturales, debería ser la prioridad número uno, con la ventaja adicional de ser altamente costo-efectiva. En nuestra región la prevención cardiovascular no debería ser una opción sino una obligación.

Como un corolario, es necesario realizar adecuadas investigaciones epidemiológicas que determinen la real prevalencia de DA en nuestra región, sus causas reales y repercusiones médicas, sociales y económicas, para diseñar y aplicar políticas públicas y para tomar acciones médicas que reduzcan su incidencia e impacto.

Lista Completa de Autores Miembros de ALALIP
Argentina
Alberto Lorenzatti
Alfredo Lozada
Daniel Piskorz
Centro América
Fernando Wyss
Chile
Leonardo Cobos
Raúl Villar
Fernando Lanas
Rodrigo Alonso
Paula Varleta
Monica Acevedo
Colombia
Alonzo Merchan Villamizar
Juan Manuel Arteaga D
Patricio López- jaramillo
Ecuador
Ernesto Peñaherrera
Vladimir Ullairi
Joffre Lara
Mexico
Enrique Gómez Alvarez
Enrique Morales
Paraguay
María Paniagua
Perú
Alfonzo Bryce
Felix Medina
Josefina Medina Lozada
Julio Chirinos
Venezuela
Carlos I Ponte N
Carlos Carrera
Jesus E. Isea P.
José R. Gómez Mancebo
Dra. Livia T. Machado
Dr. Juan Colan P
Dr. J. Ildefonzo Arocha R.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Diaz-Rodriguez A, Brea-Hernando A, González-Santos P, Hernández-Mijares A, Pintó X, Millán Núñez-Cortés J. El papel de la dislipemia aterogénica en las guías de práctica clínica: Clin Investig Arterioscler 2016;8:65-70

2. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. Circ Res 2016;118:547-563.

3. Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications. Washington, DC: PAHO, 2015. ISBN 978-92-75-11864-1- 9789275118641_en. Access http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11153%3Aultra-processed-food-and-drink-products&catid=7587%3Ageneral&Itemid=40601&lang=en

4. De Villiers M, De Villiers P, Athol K. The Delphi technique in health sciences education research. Med Teach 2005:27:639-643.

5. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990;82:495-506.

6. D'Agostino RB Sr; Vasan RS; Pencina MJ; Wolf PA; Cobain M; Massaro JM; Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743–753.

7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.

8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 652 countries (The INTERHEART study): case control study. Lancet 2004;364:937-952.

9. Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. Lancet 2016;388:761-775.

10. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation-wide survey. J Lipid Res 2001;42:1298-1307.

11. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006. Accesado en Febrero 2016. Disponible en: http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/.

12. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile, 2009-2010. Accesado en Febrero 2017. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/06/InformeENS_2009-2010_CAP1.pdf

13. Pichardo R, González AR, Ramírez W, Escaño F, Rodríguez C, Jiménez RO. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la República Dominicana. EFRICARD II. Archivos Dominicanos de Cardiología. Edición especial-abril 2012. Accesado en Febrero 2017. Disponible en: http://www.arssenasa.gov.do/index/documentos/estudio_efricard%20ii.pdf

14. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, González A, Sánchez JR, Ferreccio C, Aguilera X, Silva E, Oróstegui M, Medina-Lezama J, Pérez CM, Suárez E, Ortiz AP, Rosero L, Schapochnik N, Ortiz Z, Ferrante D, Casas JP, Bautista LE. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). PLoSOne 2013;8:e54056.

15. Garcia-Araujo M, Semprún-Fereira M, Sulbarán TA, Silva E, Calmón G, Campos G. Factores nutricionales y metabólicos como riesgo de enfermedades cardiovasculares en una población adulta de la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Invest Clin 2001;42:23-42.

16. Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda MI, Marchetti A, Hegazi RA, Mechanick JI. Transcultural Nutrition Diabetes Algorithm (tDNA): Venezuelan Application. Nutrients 2014;6:1333-1363.

17. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol 2013;62:697-703.

18. Gavrila D, Salmerón D, Egea-Caparrós JM, Huerta JM, Pérez-Martínez A, Navarro C, Tormo MJ. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. BMC Public Health 2011;11:562.

19. López-Jaramillo P. Pradilla LP. Castillo VR. Lahera V. Patología socio-económica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. Rev Esp Cardiol 2007;60:168-178.

20. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, Lizcano F, Lanas F, Sinay I, Sierra ID, Peñaherrera E, Bendersky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss MC, Márquez G, Harrap S, Ramírez AJ, Zanchetti A; Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. J Hypertens 2013;31:223-238.

21. Monteiro CA, Moubarac J-C, Cannon G, Ng S, Popkin BM. Ultra-processed products are becoming dominant

in the global food system. Obes Rev 2013;Suppl 2:21-28.

22. Moodie R, Stuckler D, Monteiro C, Sheron N, Neal B, Thamarangsi T, Lincoln P, Casswell S; Lancet NCD Action Group. Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. Lancet 2013;381:670-679.

23. Aguilar-Salinas C, Cañizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Villarreal-Molina MT, Arellano-Campos O, Riba L, Gómez-Pérez FJ, Tusié-Luna MT. Hypoalphalipoproteinemia in populations of Native American ancestry: An opportunity to assess the interaction of genes and the environment. Curr Opin Lipidol 2009;20:92-97.

24. Abi Khalil C. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. Ther Adv Chronic Dis 2014;5:178-187.

25. López-Jaramillo P, Lahera V, López-López J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. Ther Adv Cardiovasc Dis 2011;5:119-131.

26. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag 2016;12:171–183.

27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Tybjærg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-1361.

28. Arocha JI, Ponte-Negretti CI, Ablan F. Triglicéridos en ayunas y postprandiales: su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. Clin Invest Arterioscl 2009;21:290-297.

29. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulinresistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. Clin Biochem 2003;36:421-429.

30. Ponte-Negretti Carlos I. Redescubriendo los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular. Avances Cardiol 2009;29:367-376.

31. Chan DC, Barrett PHR, Ooi EMM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very-low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and non-obese men. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:989-997.

32. Ponte-Negretti CI. Triglicérido: el padre de la dislipidemia mixta. En: Aterosclerosis al día VII. Asociación Venezolana de Aterosclerosis- AVA. Soltero I, Edt. Ediciones Dulia 2021 C.A. Caracas, 2009. ISBN 978-980-12-3521-7

33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380:581-590.

34. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a casual risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:427-436.

35. McPherson, R. Remnant Cholesterol "Non-(HDL-C + LDL-C)" as a coronary artery disease risk factor. J Am Coll Cardiol 2013;61:437-439.

36. Sacks FM, Zheng C, Cohn JS. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism. J Lipid Res 2011;52:1067-1070.

37. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, Beser C, Mocharla P, Mueller M, Perisa D, Heinrich K, Altwegg L, von Eckardstein A, Lüscher TF, Landmesser U. Altered activation of endothelial anti and proapoptotic pathways by high density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein proteome remodeling. Circulation 2013;127:891-904.

38. Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, Sacks FM. Apolipoptotein C-III as a potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease. J Am Heart Assoc 2012;1:pii: jah3-e000232.

39. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, Crandall J, Badimon JJ. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. Circulation 2003;107:973-977.

40. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:458-465.

41. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Eng J Med 2000;342:1792-1801.

42. Niggon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. J Lipid Research 1991;33:1741-1753.

43. Younis NN, Soran H, Pemberton P, Charlton-Menys V, Elseweidy MM, Durrington PN. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in type 2 diabetes. Clin Science 2013;124:343-349.

44. Grammer TB, Kleber ME, März W, Silbernagel G, Siekmeier R, Wieland H, Pilz S, Tomaschitz A, Koenig W, Scharnagl H. Low density lipoprotein particle and mortality: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. Eur Heart J 2015;36:31-38.

45. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. Circ Res 2006;98: 1352-1364.

46. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977;62:707-714.

47. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016;37:1944-1958.

48. Ponte C. Arocha J, Isea-P J, Gomez-M JR, Ablan F, Machado L, Colan J. III Consenso Venezolano para el manejo del paciente con dislipidemia. Avan Cardiol 2014;34, Supl 2:S7-S28. Disponible en: http://avancescardiologicos.org/site/index.php/ediciones-pas/suplementos/147-avances-cardiologicos-supl-octn

49. Ben-Yehuda O, De Maria A. LDL cholesterol targets after the ACC/AHA 2013 guidelines: evidence that lower is better? J Am Coll Cardiol 2014;64:495-497.

50. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardio-metabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51:1512-1524.

51. Miller M, Hinsberg H, Schaefer E. Relative atherogenicity and predictive value of non high density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. Am J Cardiol 2008;101:1003-1008.

52. Catapano AN, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.

53. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S1-S45.

54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-2381.

55. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. Lancet 2005;366:1849-1861.

56. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mälkönen M, Mänttäri M, Norola S, Pasternack Amos, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä E. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-1245.

57. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation 2000;102:21–27.

58. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-418.

59. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1875–1884.

60. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011;217:492–498.

61. Lee MW, Park JK, Hong JW, Kim KJ, Shin DY, Ahn CW, Song YD, Cho HK, Park SW, Lee EJ. Beneficial effects of omega-3 fatty acids on low density lipoprotein particle size in patients with type 2 diabetes already under statin therapy. Diabetes Metab J 2013;37:207-211.

62. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after a myocardial infarction. Circulation 2010;122:2152-2159.

63. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010;363:2015-2026.

64. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:808-818.

65. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachteer NS, Windsor SL, Adams M, Berglund L, Osmundsen K. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. J Cardiovasc Risk 1997;4:385-391.

66. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24.

67. AIM-HIGH Investigators, 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.

68. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J 2013;34:1279-1291.

69. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, Marcovina SM, Nash SD, O'Brien KD, Weintraub WS, Xu P, Zhao XQ, Boden WE. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides and impact on global health outcomes). J Am Coll Cardiol 2013;62:1580-1584.

70. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. Am Heart J 2014;168:878-883.

71. Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. Clin Invest Arterioscl 2016;28:87-93.

72. Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: the need for change. J Hum Hypertens 2008;22:154-157.

73. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. J Clin Lipidol 2012;6:413-426.

74. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. JAMA 2012;307:1302-1309.

75. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N,

McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis. A meta-analysis. JAMA 2012;308:804-811.

76. Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36:777-782.

77. Batsis JA, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment: from individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. BMJ Med 2010;8:29. DOI: 10.1186/1741-7015-8-29.

78. Grover S, Lowensteyn I. The challenges and benefits of cardiovascular risk assessment in clinical practice. Can J Cardiol 2011;27:481-487.

79. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286:180-187.

80. McGorrian C. Yusuf S. Islam S. Rangarajan S. Avezum A. in behalf Interheart Investigators. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. Eur Heart J 2011;32:581-590.

81. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2935-2959.

RESÚMENES PRESENTADOS EN EL XVIII CONGRESO VENEZOLANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO "60 AÑOS DE FUNDADA". CARACAS, ABRIL 2017

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 130-163

DIABETES MELLITUS (DM)

DM01.-COMPARACIÓN DEL ESQUEMA DE INSULINA BASAL BOLUS VERSUS ESQUEMA DESLIZANTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ DE TRUJILLO, VENEZUELA

Julicar Rosales[1], Miriam Uzcategui[2], Marjorie Villalobos[3].

[1]Unidad de Cuidados Intensivos. [2]Servicio de Medicina Interna. [3]Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Pedro Emilio Carrillo, Valera, Venezuela.

Autor de correspondencia: Marjorie Villalobos Reyes. **Email:** mvillalobos1380@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Investigar con cual esquema de insulina, basal bolus (EBB) vs deslizante (ED), se logra mejor control metabólico, menos hipoglucemias y menos días de hospitalización en los pacientes diabéticos que ingresan a la emergencia del Hospital José Gregorio Hernández de Trujillo.

Métodos: Se realizó una investigación de campo, experimental y prospectiva que incluyó 20 pacientes diabéticos que ingresaron al Hospital "Dr. José Gregorio Hernández" de Trujillo por diferentes causas desde julio hasta septiembre de 2016, fueron aleatorizados para elegir el esquema de insulina que recibirían, previa firma del consentimiento informado.

Resultados: La edad promedio de los pacientes fue 58,2 años, el 60% eran del sexo femenino, la glucemia de ingreso promedio fue 256,6 mg/dl, las principales causas de ingreso fueron las enfermedades cardio y cerbrovasculares. Con ambos esquemas se logró control metabólico, sin embargo, con el EBB no se reportaron hipoglucemias. El total de insulina fue mayor en el EBB debido a que muchas veces la dosis de insulina en ED era omitida por hipoglucemias. Otras complicaciones fueron más frecuentes con ED, y la estancia hospitalaria de este grupo de pacientes fue mayor.

Conclusión: El Esquema Basal-Bolus es el método idóneo para el manejo de hiperglucemias en pacientes diabéticos hospitalizados en nuestra institución. Sin embargo, su implementación es difícil debido a la falta de recursos y al desconocimiento de las pautas por parte del personal de salud.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, esquema de insulina basal-bolo, esquema deslizante de insulina, control metabólico intrahospitalario.

DM02.-DETECCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES, USANDO COMO MARCADOR DE RIESGO LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. UNA IMPORTANTE OPCIÓN EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Freddy Febres Balestrini, José Manuel Pereira, María Alejandra Tamayo, Eduardo Arias, Anselmo Palacios, Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM). Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Freddy Febres Balestrini. **Email:** febresbalestrini@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer la influencia de las comorbilidades cardiometabólicas en el pronóstico cardiovascular de pacientes con disglucemia.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, en 1410 personas que asistieron al "IPCAM", asintomáticas, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 30 a 79 años de edad, 891 glucemia normal, 387 prediabetes y 192 diabetes. Se realizó examen físico y pruebas de laboratorio e imagenológicas.

Resultados: Se encontraron diferencias altamente significativas en comorbilidades cardiovasculares metabólicas e inflamatorias (HVI por doppler, disfunción diastólica, ateroesclerosis carótidas, placas en carótidas, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular subclínica, enfermedad renal crónica y dislipidemia), en relación a la presencia o no de prediabetes o diabetes. La asociación de hipertensión arterial en prediabéticos 53%, (n=206) generó una significativa y altísima incidencia de comorbilidades en relación a prediabéticos con TA normal 47% (n=181). Los prediabéticos con TA normal no mostraron diferencia con la población normo glucémica. La diabetes con HTA (80%) mostró significativamente mayores comorbilidades. La dislipidemia tratada o no tratada no mostró cambios significativos en estados disglucémicos.

Conclusión: La asociación de prediabetes con hipertensión arterial, aún bien controlada con antihipertensivos, al igual que en diabetes, identificó un grupo especial de alto riesgo cardiovascular, que no ha sido tomado en cuenta en la prevención cardiovascular de la diabetes tipo 2 a nivel mundial. La intervención integral y precoz de estos grupos complicados con HTA, podrá disminuir los eventos cardiovasculares en un porcentaje muy importante de prediabéticos o diabéticos recientes. Esta observación abre una importante opción de prevención cardiovascular a largo plazo a nivel mundial.

Palabras clave: Prediabetes, diabetes y riesgo cardiovascular, prevención cardiovascular en diabetes, hipertensión arterial en disglucemia.

DM03.-COMPLICACIONES CRÓNICAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2. HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO". 2006-2016

Andrys Correa, Bárbara Meléndez, Sara Brito de González, Luis Flores.

Servicio de Endocrinología, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Bárbara Meléndez. **Email:** barvi_lovescandy@hotmail.com/ barvivi89@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer las complicaciones crónica de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Periodo 2006-2016.

Métodos: Estudio retrospectivo, muestra intencional no probabilística. Se seleccionaron 456 pacientes con DM2 de un total de 920 historias clínicas. Se investigaron edad, sexo, control metabólico, comorbilidades y complicaciones crónicas.

Resultados: La distribución por sexo fue 55,9% femenino, 44,1% masculino, media de edad 61,8 ±11,30 años (29-90), tiempo de duración de DM2 9,05± 5,97 años (1-36años); la mayor incidencia de complicaciones crónicas se encontró en el grupo entre 55-64 años con 34,8% y 6 a 10 años después del diagnóstico. Las comorbilidades fueron HTA 76,97%, dislipidemia 62,28% (hipercolesterolemia 13,2%; hipertrigliceridemia 5%; mixta 44,1%) sobrepeso y obesidad en 23,46% y 34,21% respectivamente. La media de HbA1C fue 7,8%±1,76 (3,5%-18%). La complicación crónica más frecuente fue la nefropatía, con 79% (prevaleciendo estadio 3, con 26%), luego neuropatía 32,24%, cardiopatía 17,76%, arteriopatía obstructiva 12,6%, retinopatía 11,18%, y podopatía 8,77%. Hubo asociación estadística entre los años de evolución de DM y la nefropatía diabética ($p<0,002$) y la neuropatía ($p<0,001$), así como del mal control metabólico ($p< 0,002$) y del tiempo de evolución ($p<0,003$) con la prevalencia de arteriopatía periférica.

Conclusión: La Diabetes Mellitus es una enfermedad compleja, que requiere atención médica con estrategias en reducción de riesgos más allá del control de glucemia para la prevención de las complicaciones agudas y crónicas. La historia clínica es una herramienta útil para evaluar el manejo médico, de allí la importancia de recoger en ella los datos clínicos y paraclínicos de pacientes, alguno de los cuales no estuvieron presente en el objeto de nuestra revisión, representando una limitante.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Complicaciones Crónicas; Nefropatía Diabética.

DM04.-FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2 EN EL PERSONAL MÉDICO-QUIRÚRGICO DE LA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA" (CHET) 2017

Ariza Kimberly[1], González Nidia[1], Nieves Claudia[1], Feo La Cruz Isabella[1], Abdel Samy1, Bordones Katerin[2].

[1]Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET). [2]Servicio de Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET). Carabobo, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ariza Kimberly. **Email:** kariza89@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes tipo 2 (DM2) en residentes de postgrado del Departamento Médico-Quirúrgico de la CHET 2017.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, se aplicó cuestionario de riesgo para diabetes tipo 2 de la ADA a los residentes de las áreas médico quirúrgicas de la CHET. La muestra fue de 123 residentes. Las variables estudiadas: edad, sexo, diabetes gestacional, hipertensión, actividad física, peso, talla; el riesgo se correlacionaba con un puntaje ≥ 5.

Resultados: Predominó el sexo femenino con 52%, edad promedio de 27,67±2,94años, peso y talla en promedio de 63,73±15,9 kg y 1,67mts±0,089m, con un IMC de 23,64 kg/m^2. Entre los factores de riesgos, el sedentarismo representó un 75,61%.

Conclusión: Se evidenció la alta prevalencia del sedentarismo como factor de riesgo en el personal de salud, asociado a la existencia de antecedentes familiares de DM2 y algún grado de sobrepeso y obesidad. Es importante implementar políticas públicas dirigidas a la promoción a la salud desde la juventud, y así prevenir enfermedades metabólicas.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, factores de riesgo, residentes de postgrado.

DM05.-EVALUACIÓN DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL, FACTORES AGRAVANTES Y PRONÓSTICO DE MORTALIDAD GLOBAL Y CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ernesto García, Sara Brito, Celestina Febres, Florelis Toro, Mary Lares, Jorge Castro.

Unidad de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar ¨Dr. Carlos Arvelo¨, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ernesto García. **Email:** dr25cia@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la progresión de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos tipo 2, factores agravantes y el riesgo de mortalidad asociada.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 140 pacientes diabéticos tipo 2 de la Consulta de Endocrinología y Nefrología, que consultaron entre los años 2010-2015 y que tenían diagnóstico de ERC. Se registraron datos como edad, tiempo de evolución de la diabetes, control metabólico, comorbilidades como hipertensión, dislipidemia. Se calculó el riesgo de mortalidad global y cardiovascular por tabla KDIGO 2012.

Resultados: Se seleccionaron 52 historias y los pacientes resultaron 30 varones (57,69%) y 22 hembras (42,30%), entre 50 y 93 años (X=73,26±10,02),con IMC de 26,90±5,31, tiempo de evolución de la diabetes de 18,30±10,17 años, promedio de HbA1c de 7,8±1,67. El 98,03% era hipertenso y un 70,58% era dislipidémico. El 3,92% estaba en ERC estadio 5, 13,72% estadio 4, 23,5% estadio 3b, 25,49% estadio 3a, 15,68% en estadio 2 y 7,84% en estadio 1. El riesgo de mortalidad global cardiovascular y falla renal, calculada por la tabla KDIGO fue de muy alto riesgo en 50% de los pacientes, alto riesgo en 25%, riesgo moderado en 11,5% y solo un 1,92 % tenía bajo riesgo. En 9,6% los datos estaban incompletos.

Conclusión: La enfermedad renal en diabetes mellitus tipo 2 se asocia al tiempo de evolución de la diabetes, mal control metabólico, hipertensión y dislipidemia, y es un fuerte predictor de mortalidad global, cardiovascular y falla renal.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, mortalidad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2.

DM06.-EFECTO DE LA EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

Carlos Prosperi, Heiner Polo, Carlos Fernández.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Carlos Prosperi. **Email:** prosperice@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la educación diabetológica sobre el control metabólico de pacientes diabéticos tipo 2, que acuden a la consulta externa del Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el periodo comprendido entre el 01 de junio del 2014 hasta el 30 de noviembre del 2014.

Método: Se realizó un estudio abierto, prospectivo, longitudinal, ciego simple al investigador, aleatorizado e intervencionista. Consistió en 3 sesiones educativas de 2 horas cada una, monitorizadas por una educadora en diabetes, orientadas a brindar habilidades básicas a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), utilizando un aula para la educación grupal y la consejería personal. La metodología fue activa-participativa, potenciando el intercambio de experiencias entre los participantes, exposiciones con apoyo audiovisual, visualización y discusión de videos, intercambio de ideas, estudio de casos y debates abiertos. El control metabólico de cada paciente se midió con las pruebas de la glucosa en ayunas, glucosa post prandial, hemoglobina glucosilada (HbA1c), índice de masa corporal, las variaciones en la presión arterial, perfil de lípidos, microalbuminuria, proteinuria de 24 horas y depuración de creatinina, las cuales se tomaron antes del programa de intervención educativa y posteriormente, en dos ocasiones consecutivas cada tres meses.

Resultados: Se observó disminución de la glucemia basal, la HbA1c y el colesterol total con la intervención en educación. Los niveles de HDL colesterol y el índice de masa corporal solo fue significativo en el análisis intragrupo.

Conclusión: Los participantes aplicaron los conocimientos adquiridos y mejoraron su control metabólico. La educación en diabetes debe ser una estrategia para mejorar la salud de los pacientes con DM2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, educación diabetológica, control metabólico.

DM07.-PUBERTAD RETRASADA Y DIABETES MELLITUS TIPO 1. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Mariangel Abbate, Ronald Serrano, Luis A. Acosta, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.

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

Autor de correspondencia: Mariangel Abbate. **Email:** mariangelabbate22@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso clínico de pubertad retrasada en paciente diabética tipo 1, con la finalidad de facilitar su enfoque diagnóstico y terapéutico.

Caso clínico: Adolescente femenina de 13 años y 5 meses de edad, diabética conocida desde los 8 años, mal controlada, quien consulta por ausencia de signos puberales. Sin antecedentes perinatales y neonatales positivos, peso al nacer 3800 g y talla 50 cm. Alimentación completa, no balanceada. No practica deporte, recibe NPH BID más insulina regular precomidas, dosis total de 1 ud/kg/día. Menarquia materna 12 años. Estirón puberal del padre 14 años. Potencial genético 166 ± 9 cm. Examen físico: Talla 130,5 cm (<P3) Peso 38 kg (P 10). Genitales externos femeninos normoconfigurados, Tanner I. Exámenes paraclínicos: Glucemia basal: 202 mg/dL, Glucemia postprandial: 373 mg/dL, HbA1c 10,2%, LH 0,8 ud/l, Cariotipo: 46 XX, Edad Ósea Greulich y Pyle: 10 años para Edad Cronológica 13 años 5 meses. Eco pélvico pre-púber, transaminasas, función renal y hormonas tiroideas normales. Se realizó diagnóstico de pubertad retrasada secundaria a DM tipo 1 mal controlada.

Resultados: Se observó disminución de la glucemia basal, la HbA1c y el colesterol total con la intervención en educación. Los niveles de HDL colesterol y el índice de masa corporal solo fue significativo en el análisis intragrupo.

Conclusión: Es bien conocida la asociación entre DM tipo 1 mal controlada y retraso puberal lo cual puede ser secundario a niveles bajos de gonadotropinas tanto basales como postestímulo, Esto puede deberse a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario ocasionado por un mal control glucémico, desnutrición, activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, elevación de catecolaminas, aumento del tono dopaminergico y opiode, todo lo cual inhibiría la pulsatibilidad de GnRH en diabéticos con mal control metabólico.

Palabras clave: Pubertad retrasada, control metabólico, Diabetes Mellitus tipo 1.

DM08.-DISLIPIDEMIA EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA

Darwing Villalta, Yajaira Briceño, Tibisay Miranda, Mariángel Abbate, Gustavo Hernández, Mariela Paoli.

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

Autor de correspondencia: Darwing Villalta. **Email:** darwingvillalta@hotmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Manuel Camejo".

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínicas, de laboratorio y los factores de riesgo asociados para la presentación de dislipidemia, de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de la Unidad de Endocrinología del IAHULA.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en la data de 63 pacientes con DM1. Se recolectaron de su última consulta, edad, sexo, examen físico, tratamiento y datos de laboratorio para establecer el control metabólico.

Resultados: El 56% de los pacientes era del sexo masculino y 44% del femenino, la edad promedio fue 17,43±8,89 años con rango de 3 a 44 años, la mayoría entre 11 y 18 años. El normopeso predominó (69,8%), seguido por sobrepeso-obesidad (27,9%), siendo éste más frecuente en el sexo femenino (50% vs 11,5%; p=0,008). El

73% presentó mal control metabólico, sin diferencias por sexo, edad y estado nutricional. El 60,3% presentó dislipidemia, principalmente hipercolesterolemia (cTotal alto 42,9% y cLDL alto 27%), seguida por elevación de triglicéridos (17,5%) y en menor frecuencia cHDL bajo (14,3%). La dislipidemia se asoció de manera significativa con sexo femenino, sobrepeso-obesidad y mal control metabólico (p<0,03). El mal control metabólico fue el factor más influyente en la presentación de dislipidemia y representó un riesgo 6 veces mayor de padecerla.

Conclusión: En este grupo de pacientes con DM1 se observó una alta frecuencia de dislipidemia, principalmente hipercolesterolemia, en asociación con el mal control metabólico, el sexo femenino y el sobrepeso-obesidad. Son necesarias diferentes estrategias terapéuticas para evitar el exceso de peso y mejorar el control metabólico.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 1, dislipidemia, control metabólico.

DM09.-CIRCUNFERENCIA DEL CUELLO COMO MEDIDA ALTERNATIVA AL DIAGNÓSTICO DE OBESIDAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

José Luque[1], Luis Flores[1], Sara Brito[1], Mary Lares[1], Valentina Kube[2], Francia Rondon[2], Carolina Rodríguez[2].

[1]Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" [2]Departamento de Nutrición, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: José Luque. **Email:** luquem11@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Cuantificar la prevalencia de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), comparando la circunferencia del cuello (CC) con criterios de composición corporal por índice de masa corporal (IMC) y bioimpedancia (BIA), y determinar la correlación entre circunferencia del cuello, porcentaje de grasa e IMC.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal de 129 pacientes con DM2, 83 (64,4%) del sexo femenino y 46 (35,6%) del sexo masculino. Mediante valoración antropométrica y BIA se obtuvieron los valores de CC, IMC y porcentaje de grasa corporal, y se determinó su correlación. Se definió obesidad según la CC por encima de 34 cm para el sexo femenino y de 37 cm para el sexo masculino, el IMC por el criterio estándar (>30 kg/m^2) y el porcentaje de grasa por encima del 25% en varones y del 35% en mujeres.

Resultados: La prevalencia de obesidad fue en pacientes femeninas, por CC, 50 (60,5%), IMC, 24 (28,9,%) y BIA, 50 (60%); en masculinos fue por CC 31 (67,4%), IMC, 8 (17,4%) y BIA 25 (54,8%); se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la CC y la BIA (p <0,05). El IMC presentó correlación positiva con la CC (r= 0,53; p <0,05) y el porcentaje de grasa(r= 0,59; p <0,05).

Conclusión: En pacientes con DM2, el IMC subvalora el diagnóstico de obesidad; por ello, se considera necesario el uso de técnicas de composición corporal y medidas alternativas como la circunferencia del cuello, especialmente en los diabéticos con criterios antropométricos dentro de la normalidad y sobrepeso.

Palabras clave: Obesidad, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, circunferencia del cuello, bioimpedancia, diabetes mellitus tipo 2.

DM10.-DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y SU RELACIÓN CON CONTROL METABÓLICO, COMORBILIDADES Y ESTRÉS OXIDATIVO

Florelis del Valle Toro, Sara Brito de González, Mary Lares Amaiz.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades metabólicas, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Florelis del Valle Toro. **Email:** florelist66@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y establecer su relación con comorbilidades y estrés oxidativo.

Métodos: Estudio descriptivo analítico, transversal, cuya muestra fue de 80 sujetos adultos de ambos sexos, 40 diabéticos y 40 no diabéticos de la consulta de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Se aplicaron los test MoCA y mini mental, se realizó encuesta de comorbilidades, antropometría, glucemia basal, perfil lipídico, ácido úrico al total de la muestra y 8 isoprostano al 25% de la misma.

Resultados: La asociación entre deterioro cognitivo y diabetes evaluado por test MoCA y mini examen mental fue estadísticamente significativa p=0,00 y p=0,022, también se encontró asociación estadísticamente significativa entre grado de control medido por HbA1C y el deterioro cognitivo evaluado por test MoCA p=0,05. La hipertensión arterial y su asociación con deterioro cognitivo no fue significativa. No se encontró asociación estadística entre deterioro cognitivo y colesterol total, triglicéridos, HDL-c, LDL-c y ácido úrico. Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre 8-isoprostano y deterioro cognitivo (p=0,129).

Conclusión: La diabetes mellitus tipo 2 y su control metabólico contribuyen significativamente en el declinar de las funciones cognitivas. Se requiere realizar más estudios con perfil lipídico, ácido úrico y test cognitivo a fin de determinar la asociación entre ellos. No hubo asociación entre 8-isoprostano y deterioro cognitivo, sin embargo se evidenciaron niveles más elevados en los pacientes diabéticos lo que indica que estos poseen mayor estrés oxidativo.

Palabras clave: Daño cognitivo, diabetes mellitus 2, control metabólico, estrés oxidativo.

GÓNADAS Y REPRODUCCIÓN (GR)

GR01.-EFECTOS DE METFORMINA SOLA O COMBINADA CON SITAGLIPTINA EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Isabel Antonieta Meza Zerpa, Carlos Ernesto Medina Santander.

Sección de Fisiopatología, Departamento de Medicina, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto. Edo Lara. Venezuela.

Autor de correspondencia: Isabel Antonieta Meza Zerpa. **Email:** imeza3012@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos de metformina sola o combinada con sitagliptina de variables endocrino-metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Métodos: Ensayo clínico por 8 semanas, con grupos paralelos, ciego. Consulta de ginecológica del Ambulatorio Urbano tipo 2 "Dr. Ramón Gualdrón". La muestra estuvo constituida por dos grupos de 12 pacientes cada uno, seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión, asignados al azar al grupo de metformina (Grupo A) o de metformina y sitagliptina (Grupo B).

Resultados: La edad promedio fue de 25,42± 1,01 años y el promedio de IMC fue de 28,8± 1,44 Kg/m^2. La glucemia fue normal en ayunas y posterior a la carga oral de glucosa, con descenso en el nivel sérico de insulina en ayunas (p =0,18) y del índice HOMA en el grupo B posterior al tratamiento (p=0,91). El nivel de HDL–colesterol disminuyó en el grupo A (p= 0,01), sin cambios significativos en el resto del perfil lipídico. El nivel de ácido úrico disminuyó y el de progesterona aumentó en ambos grupos luego de tratamiento sin significancia estadística.

Conclusión: El uso de metformina combinada con sitagliptina podría disminuir el estado de insulinorresistencia que acompaña el SOP y mejorar el nivel de progesterona. Nuevas investigaciones son necesarias para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, insulinorresistencia, metformina, sitagliptina.

GR02.-SANGRADO UTERINO ANORMAL COMO MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME DE MC CUNE ALBRIGHT

Maryory Araujo R, Yajaira Briceño.

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

Autor de correspondencia: Maryory Araujo. **Email:** maryory_araujo@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la función ovárica durante la adolescencia en una paciente con Síndrome de Mc Cune Albright.

Caso clínico: Femenino de 11 años con trastornos menstruales (polimenorrea) de 3 meses de evolución. Menarquia a los 8 años. Examen físico: Peso: 45,4 kg (P75), Talla: 156 cm (P50), piel morena, deformidad ósea a nivel frontal. Ausencia de tiromegalia. Cardiopulmonar sin alteraciones. En hemitórax izquierdo y espalda máculas hiperpigmentadas café con leche. Paraclínicos: Ca sérico: 8,9 mg/dl, Fósforo sérico: 5,7 mg/dl, Fosfatasas alcalinas: 225,2 U/L, LDH: 271,9 U/L, βHCG: 0,11 mUI/ml, TSH: 2,04 µUI/ml, T4L: 1,67 ng/dl, LH: 7,07 mUI/ml, FSH: 8,44 mUI/ml, Estradiol: 39,5 pg/ml, PTH: 22,8 pg/ml, Cortisol am: 17,6 µg/dl. Ultrasonido pélvico (4º día fase folicular) ovario derecho: 3,01x3,24x5,67 cm, vol: 28,9 cc, con múltiples imágenes anecoicas, la de mayor tamaño 2,39x2,30x2,46 cm, vol: 7,09 cc y otra 1,93x1,57x1,74 cm, vol: 2,77 cc. Se diagnostica: sangrado uterino anormal. Survey óseo: Cambios de densidad ósea en húmero izquierdo.

Conclusión: El Síndrome de Mc Cune Albright es un trastorno esporádico congénito raro que puede cursar con disfunción gonadal durante la infancia, pudiendo afectar su posterior función ovulatoria durante la adolescencia.

Palabras clave: Síndrome de Mc Cune Albright, polimenorrea, sangrado uterino anormal, disfunción gonadal.

LÍPIDOS, OBESIDAD Y METABOLISMO (LOM)

LOM01.-FRECUENCIA, ASPECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UNA UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA DE CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA

Marcos M. Lima-Martínez[1,2], Mariela Paoli[3], Alejandra Vázquez-Cárdenas[4], María Teresa Magaña-Torres[5], Ornella Guevara[6], María Carolina Muñoz[1,2], Ana Medeiros[7,8], Mafalda Bourbon[7,8].

[1]Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición. Anexo del Centro Médico Orinoco. Ciudad Bolívar, Venezuela. [2]Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela. [3]Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. [4]Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, México. [5]División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México. [6]Departamento de Medicina. Hospital Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Venezuela. [7]Unidad I&D, Grupo de Investigación Cardiovascular, Departamento de Promoción de Salud y Enfermedades no Transmisibles, Instituto Nacional de Salud Doctor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal. [8]Universidad de Lisboa, Facultad de Ciencias, Instituto de Ciencias BioISI, Campo Grande, Lisboa, Portugal.

Autor de correspondencia: Marcos M. Lima-Martínez. **Email:** marcoslimamedical@hotmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Miguel Ruíz Guía".

RESUMEN

Objetivo: Describir la frecuencia, los aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares de la hipercolesterolemia familiar (HF) en sujetos que acuden a una unidad de endocrinología.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo en el que se evaluaron 3140 sujetos que fueron atendidos en la Unidad de Endocrinología del Centro Médico Orinoco en Ciudad Bolívar-Venezuela, desde el 7 de Enero del 2013 al 9 de Diciembre del 2016. Los casos índice fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda. Se midieron lípidos plasmáticos. El análisis molecular se realizó por medio de secuenciación de ADN de los genes LDLR y APOB.

Resultados: De los 3140 sujetos evaluados, 10 (0,32%) tuvieron características clínicas y bioquímicas compatibles con HF. Todos, excepto uno, eran de sexo femenino. Tres pacientes tuvieron antecedente familiar en primer grado de enfermedad coronaria prematura y ninguno antecedente personal de esta patología. Tres pacientes tuvieron obesidad, tres hipertensión arterial y ninguno fue diabético. Tres pacientes presentaban xantomas tendinosos y solo uno arco corneal. Los valores de LDL-c oscilaron entre 191 y 486 mg/dL. Solo dos recibían tratamiento con estatinas. En cuatro pacientes se identificó la causa genética de la HF, tres de ellos por mutaciones en el gen LDLR y uno por mutación en el exón 26 del gen APOB.

Conclusión: Aproximadamente 1 de cada 314 personas que acuden a consulta en esta unidad de endocrinología presentan HF. Las mutaciones en el gen LDLR son las principales causantes de HF en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar, Endocrinología, Colesterol, Xantomas, Venezuela.

LOM02.-25-HIDROXI-VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD

Liliana del Carmen Vera Gamboa[1], Marlen Rafaela Gil Bonifacio[2], Tanit Huérfano[3].

[1]Policlínica Santa Ana, Ciudad Bolívar, Venezuela. [2]Centro Médico Coromina Pepín, Santo Domingo, República Dominicana. [3]Unidad de Endocrinología, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Liliana Vera Gamboa. **Email:** lilianavera@hotmail.com.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles de 25(OH)D en pacientes con sobrepeso y obesidad, evaluando la deficiencia e insuficiencia de la misma y su relación con el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y parámetros metabólicos.

Métodos: Estudio descriptivo, comparativo de corte transversal, se estudiaron 77 pacientes, 30 normopeso, 20 sobrepeso y 27 obesos. Se caracterizó la muestra y se determinaron los niveles de 25(OH)D, los cuales se correlacionaron con IMC, CC, glicemia, perfil lipídico, HOMA-IR (modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina) y presión arterial (PA).

Resultados: El punto de corte de 25(OH)D para pacientes obesos fue de 27,7 ng/ml. Se observó una relación inversa entre 25(OH)D y CC con diferencia estadísticamente significativa (p= 0,017). Hubo relación inversa entre 25(OH)D e IMC pero sin diferencia significativa. En pacientes normopeso, hubo relación inversa entre 25(OH)D y glucemia, colesterol total, LDLc y no-HDLc, sin diferencia significativa. En los pacientes obesos estudiados no hubo relación entre 25(OH)D y glucemia, perfil lipídico, HOMA-IR y PA.

Conclusión: Los pacientes con IMC > 25 Kg/m^2 presentaron predominantemente insuficiencia de 25(OH)D, cuyos niveles bajos se relacionan con un aumento de la CC. Nuestro estudio demuestra que los niveles inadecuados de vitamina D son frecuentes en la población evaluada a pesar de las condiciones geográficas, se requieren más investigaciones que confirmen nuestros hallazgos y aporten nueva información.

Palabras clave: Vitamina D, obesidad, deficiencia de vitamina D.

LOM03.-PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES DE POSTGRADO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR PEDRO EMILIO CARRILLIO"- VALERA - EDO TRUJILLO ENERO 2016 - AGOSTO 2016

Carluis Zerpa[1], Marjorie Villalobos[2], Laura Vasquez[3], Maritza Rodríguez[1,4], Milagros Torres[1,4], Carlos Arribas[1,4], José Ángel Vargas[2,4].

[1]Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. Pedro Emilio Carrillo", Valera, Trujillo, Venezuela. [2]Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario "Dr. Pedro Emilio Carrillo", Valera, Trujillo, Venezuela. [3]Unidad de Farmacología, Universidad de Los Andes Escuela de Medicina Extensión Valera, Trujillo, Venezuela. [4]Unidad de Clínica Médica, Universidad de los Andes, Escuela de Medicina, Extensión Valera, Trujillo, Venezuela.

Autor de correspondencia: Marjorie Villalobos Reyes. **Email:** mvillalobos1380@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en los estudiantes de postgrado.

Métodos: Se realizó una investigación descriptiva, observacional, transversal y de campo, incluyó 58 residentes de postgrado a quienes previa firma del consentimiento informado, se les aplicó un cuestionario diseñado para la

investigación que incluyó aspectos demográficos, antecedentes, hábitos, autopercepción de la dieta y actividad física; se les realizó examen físico y se les tomó muestra de sangre en ayunas para determinación de glucemia y lípidos.

Resultados: Participaron 31 hombres y 27 mujeres, edad promedio 28,6 ± 2,44 años. Cuatro participantes (6,8%) eran hipertensos y 01 (1,7%) diabético. Antecedentes familiares: hipertensión 25 (43,1%), diabetes 20 (34.4%), enfermedad cardiovascular 04 (6,8%). El 68,9% de los estudiantes tuvo c-HDL bajo, 51,7%, sedentarismo y 32,7% sobrepeso y prediabetes. Una cuarta parte de los estudiantes tuvo criterios para síndrome metabólico, la disminución de c-HDL y el aumento de circunferencia abdominal fueron los componentes más prevalentes. Se evidenció tabaquismo en 20,6%, solo el 6,8% refirió tener una dieta muy sana.

Conclusión: Los FRCV de mayor prevalencia fueron c-HDL bajo y sedentarismo. El porcentaje de prediabetes es superior al reportado en estudios regionales, la prevalencia de tabaquismo es menor a la de la población general pero mayor a la reportada en médicos. Pocos estudiantes tienen una dieta muy sana.

Palabras clave: Factor de Riesgo cardiovascular, c-HDL bajo, sedentarismo, dislipidemia.

LOM04.-RIESGO CARDIOMETABÓLICO: OBESIDAD VS. ENFERMEDAD PERIODONTAL

Freddy Febres Balestrini, Fernando Sanz, María Inés Crespo, Gabriel Linares, José M Pereira, María F Tamayo, Anselmo Palacios, Eduardo Arias y Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometabólica (IPCAM). Caracas. Venezuela.

Autor de correspondencia: Freddy Febres Balestrini. **Email:** freddy.febresbalestrini@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la influencia de la enfermedad periodontal (EPO) en la generación de riesgo cardiometabólico, comparándola con la obesidad.

Métodos: Estudio transversal, observacional en 1410 personas que asistieron al "IPCAM", asintomáticas y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 30 a 79 años de edad. Se analizaron 585 obesos y 920 pacientes con enfermedad EPO. Se estudiaron variables de riesgo cardiovascular.

Resultados: 1) La EPO se encontró en 57% de mujeres y 70% de hombres (54% gingivitis y 11 periodontitis). 2) Todas las comorbilidades (obesidad, diabetes, enf. respiratoria, hígado graso, enf. arterial periférica, hipertrofia ventricular izq, disf. diastólica, enfermedad cardiovascular subclínica, ATE y placas en carótidas, micro-albuminuria, dislipidemia, S. metabólico, HTA, PCR us), fueron altas y significativas en relación a 490 personas con encías sanas. 3) No encontró diferencia estadística entre EPO y obesidad en la generación de comorbilidades, con excepción de S metabólico en obesidad. 4) El análisis de regresión logística demostró alta significancia dentro de la EPO en: obesidad, diabetes 2, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular subclínica y proteína C reactiva ultrasensible.

Conclusión: 1) La epidemia de enfermedad periodontal, produce una enfermedad inflamatoria sistémica que participa activamente en la génesis y el pronóstico de todas las enfermedades crónicas, comparable a la obesidad, pero que, a diferencia de la obesidad, el tratamiento es significativo, exitoso y rápido. 2) Bajo esta nueva perspectiva

es obligatorio incorporar al odontólogo, para disminuir una fuente importante de inflamación crónica sistémica, que, sin excepción, mejora el pronóstico de todas las enfermedades crónicas.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, riesgo cardiovascular, inflamaciones crónicas. Prevención cardiovascular.

LOM05.-NUEVOS CONCEPTOS EN LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SUS COMORBILIDADES

Freddy Febres Balestrini, José Manuel Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias, Anselmo Palacios, Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometabólica "IPCAM". Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Freddy Febres Balestrini. **Email:** freddy.febresbalestrini@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer la participación de las comorbilidades cardiometabólicas en el riesgo residual que dejan los antihipertensivos.

Métodos: Estudio transversal, observacional en 1410 personas que asistieron al" IPCAM", asintomáticas y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 30 a 79 años de edad (673 con HTA y 737 sin HTA). Se estudiaron variables de riesgo cardiovascular.

Resultados: 1) La HTA se incrementó desde 22,7% en la década de 30, hasta 88% en los 70 años. 2) Las comorbilidades cardiovasculares (HVI por doppler, Disfunción diastólica, ATE y placas en carótidas, enf. arterial periférica, enf. renal C. ECVS) y las metabólicas (diabetes, dislipidemia, microalbuminuria, obesidad, hígado graso, S metabólico, PCR us, E periodontal) se encontraron significativamente elevadas en hipertensos (89% bajo tto) en relación a no HTA. 3) Todos los estados hipertensivos, inclusive con TA sistólica ≤ de 120, presentan comorbilidades significativamente altas en relación a no hipertensos, lo que demuestra que avanzan bajo el tratamiento.

Conclusión: 1) Las comorbilidades cardiovasculares avanzan, sin ser revertidas por el tratamiento antihipertensivo. 2) Los pacientes con obesidad y E periodontal mostraron aumento significativo de HTA. 3) Las comorbilidades que acompañan a los hipertensos, siempre deben ser tratadas junto a la terapia antihipertensiva, si no, seguirán progresando a pesar del control de la HTA. 4) Es imperativo implementar un nuevo enfoque terapéutico práctico dirigido a la prevención primaria y secundaria de los múltiples comorbilidades que acompañan a la HTA. Este diseño podría evitar millones de muertes precoces.

Palabras clave: Hipertensión, comorbilidades, riesgo residual. Hipertensión tratamiento.

LOM06.-INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES CARDIOMETABÓLICAS QUE ACOMPAÑAN AL SÍNDROME METABÓLICO EN EL PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR

Freddy Febres Balestrini, José Manuel Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias, Anselmo Palacios, Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometabólica "IPCAM". Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Freddy Febres Balestrini. **Email:** freddy.febresbalestrini@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la influencia de las comorbilidades cardiometabólicas en el pronóstico cardiovascular del síndrome metabólico (SM).

Métodos: Estudio transversal, observacional en 1410 personas que asistieron al" IPCAM", asintomáticas y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 30 a 79 años de edad. Se estudiaron variables de riesgo cardiovascular.

Resultados: 1) Se encontraron diferencias altamente significativas en comorbilidades cardiovasculares metabólicas e inflamatorias (HVI, disfunción diastólica, ateroesclerosis carótidas, placas en carótidas, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular subclínica, enfermedad renal crónica y dislipidemia), en relación a la presencia o no de síndrome metabólico. 2) La asociación de hipertensión arterial con SM (537 P) generó una significativa y altísima incidencia de comorbilidades en relación a SM con TA normal (333 P). 3) Los estados hiperglucémicos también generaron una alta incidencia de comorbilidades cardiovasculares. 4) La dislipidemia tratada o no tratada no mostró cambios significativos en SM.

Conclusión: 1) El síndrome metabólico cuando se asocia a hipertensión arterial o disglucemia forma un grupo de riesgo con aumento de las comorbilidades cardiovasculares, que requiere tratamiento integral para prevenir eventos CV. 2) La hipertensión arterial, aun cuando se normaliza con antihipertensivos, no revierte las comorbilidades cardiovasculares del SM. 3) Poca influencia directa de la dislipidemia, (LDL-C, HDL-C y triglicéridos) en comorbilidades cardiovasculares. 4) Se abre una importante ventana a la prevención del riesgo CV en el SM.

Palabras clave: Síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, comorbilidades cardiovasculares.

LOM07.-COMORBILIDADES CARDIOMETABÓLICAS EN LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL. ESTUDIO DE 895 HOMBRES DE 30 A 79 AÑOS DE EDAD

Freddy Febres Balestrini, José Manuel Pereira, María A Tamayo, Eduardo Arias, Anselmo Palacios, Juan Colán.

Instituto de Prevención Cardiometabólica "IPCAM". Caracas, Venezuela..

Autor de correspondencia: Freddy Febres Balestrini. **Email:** freddy.febresbalestrini@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer la participación de las comorbilidades cardiometabólicas en el riesgo de pacientes con disfunción eréctil (DE).

Métodos: Estudio transversal, observacional en 1410 personas que asistieron al" IPCAM", asintomáticas y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 30 a 79 años de edad. Se estudiaron variables de riesgo cardiovascular.

Resultados: 1) La DE aumenta de 69% en 60-69 años, a 92% en 70-79 años. 2) Se aprecian diferencias significativas (p=0,001) cardiovasculares en hombres con DE (HVI por doppler, disfunción diastólica, ATE y placas en carótidas, enf. arterial periférica, enf. renal crónica, ECVS) y metabólicas (diabetes, dislipidemia, microalbuminuria, hígado graso, sindrome metabólico). 3) El análisis de regresión logística encontró significación en: ATE y placas en carótidas, enf. arterial periférica, enf. renal crónica, HTA. 4) Las comorbilidades se relacionaron a edad.

Conclusión: 1) La DE se acompaña de un aumento significativo de ateroesclerosis avanzada, 1 de C/2 hombre tiene ateroesclerosis (I-M de carótidas), 1 de C/3 tiene placas en carótidas, 1 de C/4 hombres presenta enfermedad arterial periférica por doppler, versus 1 de C/33 hombres sin disfunción eréctil. La hipertensión arterial fue dos veces más frecuente en DE (78% vs 39%). 2) Todo hombre con disfunción eréctil, aunque sea corregida con medicamentos para la erección, debe realizarse una evaluación cardiometabólica preventiva, buscando riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Disfunción eréctil, riesgo cardiovascular en disfunción eréctil.

LOM08.-CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL Y TESTOSTERONA TOTAL COMO PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Jhoselyn Betancourt[1], Carmen Licon[2].

[1]Hospital Central de Maracay, Venezuela. [2]Hospital Militar "Cnel. Elbano Paredes Vivas" Maracay, Venezuela.

Autor de correspondencia: Carmen Licon. **Email:** celeli21@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación entre la circunferencia abdominal y testosterona total como predictores de riesgo cardiovascular.

Métodos: Se realizó un estudio analítico, transversal y de campo en 30 pacientes con sobrepeso y obesidad que cumplieron con criterios de inclusión; se recopiló la información en un formato tipo ficha; se tomó muestra de sangre periférica para testosterona total, perfil lipídico y se estimó el riesgo cardiovascular mediante el score de Framingham. Se utilizó el promedio, desviación estándar y gráficos de dispersión para variables cuantitativas. Se representaron en términos de valor absoluto y relativo, usando el Chi2, grados de libertad (gl) y con un IC 95%, siendo el valor de $p<0,05$.

Resultados: La edad promedio de los participantes del estudio fue 42,6 ±6,5 años, circunferencia abdominal fue de 117,13 cm, IMC de 37,16 ± 9,69 Kg/m^2, la testosterona total fue de 338,83 ±227,83 ng/dl, que no está por debajo de lo normal pero desviación estándar alto. Al realizar un diagrama de dispersión, la tendencia demuestra descenso de los niveles de testosterona a mayor circunferencia abdominal. En la correlación de variables ya mencionadas se observa que los pacientes con riesgo moderado por Framingham, presentan niveles de testosterona inferiores a 252 ng/dl con 66,67% en comparación a los que tenían niveles superiores, y poseen 1,15 veces más posibilidades de riesgo cardiovascular con un valor de p=0,032.

Conclusión: De los pacientes estudiados, los que tuvieron circunferencia abdominal mayor, presentaron menos niveles de testosterona y por ende mayor riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Circunferencia abdominal, testosterona, riesgo cardiovascular.

LOM09.-HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO Y SU CORRELACIÓN CON LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Ivett del Carmen Torrealba Herrera[1], María Corina Ramon Molina[1], Melania Izquierdo R.[1], Juan Carlos González[2], Douglas Angulo[3].

[1]Postgrado de Nutrición Clínica, Universidad Central de Venezuela. [2]Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Caracas. [3]Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Melania Izquierdo. **Email:** melaizquierdo@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Relacionar el índice de masa corporal (IMC), y la circunferencia de cintura (CC) con la presencia y el grado de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Métodos: Esta investigación corresponde a un estudio de cohorte retrospectivo, analítico, y correlacional. Se totalizó una muestra de 138 sujetos, distribuidos en dos grupos, un grupo estudio formado por los pacientes que por ecografía presentaron EHGNA y un grupo control cuyos integrantes presentaron un hígado sin alteraciones. Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes, se realizó prueba de análisis de varianza de una vía, y tablas de 2x2 con intervalos de confianza al 95% de acuerdo a la distribución binomial. Se consideró un contraste estadísticamente significativo si $p<0,05$.

Resultados: Se obtuvo que un 56,5% de la muestra presentó EHGNA, un 73,9% presentó sobrepeso u obesidad y más del 60% tuvo elevada CC para ambos géneros, con correlación positiva de estas variables, a mayor IMC y CC, mayor riesgo de presentar EHGNA, así como mayor severidad de la enfermedad.

Conclusión: Un mayor IMC y aumento de la CC se relacionan de manera positiva y significativa con la presencia y severidad de la EHGNA.

Palabras clave: Hígado graso, enfermedad por hígado graso no alcohólico, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, obesidad abdominal.

LOM10.-ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y ALBÚMINA SÉRICA COMO FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES POST TRASPLANTE RENAL

Ioselena Verónika Fernández Sánchez[1], Ariana María Fiume Di Martino[1], Melania Izquierdo R.[1], Douglas Angulo[2].

[1]Postgrado de Nutrición Clínica, Hospital Universitario de Caracas. [2]Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Melania Izquierdo. **Email:** melaizquierdo@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Relacionar el índice de masa corporal (IMC) y el valor de albúmina sérica previos con las complicaciones en el post-operatorio temprano en individuos sometidos a trasplante renal en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas entre enero de 2009 y diciembre de 2013.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Muestra constituida por 77 individuos, 44 hombres (57,1%) y 33 mujeres (42,9%) con edad promedio de 38 ± 11 años, con disponibilidad de requisitos preoperatorios en su historia clínica de peso, talla, índice de masa corporal, valor de albúmina sérica y tipo de terapia dialítica. Se realizó el análisis estadístico a través de la pruebas U de Mann-Whitney y chi-cuadrado de Pearson.

Resultados: Se encontró que el IMC (X=24,2 ± 4,7 kg/m²) y la albúmina sérica (X=3,94 ± 0,54 g/l) eran normales previos al trasplante. Al combinar ambas variables se consiguió significancia entre la diferencia de hipoalbuminemia en individuos con IMC < 18,5 y los niveles de albúmina en individuos con IMC > 18,5 kg/m². La complicación más frecuente (55,9%) fue retardo en la respuesta funcional del injerto, sin significancia con el IMC ni el nivel de albúmina. Tampoco se observó diferencia significativa entre el tipo de terapia de reemplazo renal (TRR) y el IMC, sin embargo si hubo significancia inversa del TRR con la albumina. En términos de complicaciones, se encontró significancia con aquellos individuos con edad mayor, más tiempo de hospitalización e injerto proveniente DC, no así con el género.

Conclusión: Se concluye que las variables nutricionales IMC y albúmina, no se relacionaron con las complicaciones que se registraron en la muestra estudiada.

Palabras clave: Albúmina, trasplante renal, índice de masa corporal, complicaciones, terapia de reemplazo renal.

LOM11.-MANEJO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA CON BOMBA DE INFUSIÓN DE INSULINA, DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS, HMCA. 2011- 2016

Isbermy Aguillón , Cristal Sierra, Ernesto García, Sara Brito, Tanit Huérfano, Luis Flores.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar ¨Dr. Carlos Arvelo¨, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Isbermy Aguillón. **Email:** isberonica8@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la insulina por bomba de infusión sobre los niveles de triglicéridos en la hipertrigliceridemia severa.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 14 pacientes admitidos en la emergencia del Hospital Militar, Dr. Carlos Arvelo en el periodo 2011-2016 que tenían como diagnóstico hipertrigliceridemia severa con riesgo elevado para pancreatitis aguda. Se registraron datos como edad, sexo, valores de colesterol total y fraccionado, triglicéridos, amilasa, lipasa, niveles de glucemia, comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, y antecedentes de pancreatitis.

Resultados: Se seleccionaron 7 historias y los pacientes resultaron 4 varones (57,14%) y 3 hembras (42,85%), entre 29 y 62 años (X=45,43±11,98), con triglicéridos al ingreso X=1739,86±879,88, triglicéridos post tratamiento X=723,86±686,63, con porcentaje de reducción de 58,3%; colesterol al ingreso X=548,71±262,52, colesterol post tratamiento X=414,29±191,93, con porcentaje de reducción de 24,5%; amilasa al ingreso X=136,14±156,74, amilasa

post tratamiento X=50,75±21,09, con porcentaje de reducción de 62,5%; lipasa al ingreso X=421,67±751,60, lipasa post tratamiento X=132,80±117,07, con porcentaje de reducción de 68,4%. El 42,85% presentó pancreatitis aguda, un 85,71% eran diabéticos tipo 2, un 14,29% eran diabéticos tipo 1, y el 28,57% eran hipertensos.

Conclusión: La utilización de la bomba de infusión con insulina en pacientes con hipertrigliceridemia severa resulta ser efectiva, con un descenso de triglicéridos en más de un 50% en la mayoría de los casos en un periodo corto de tiempo, sin mayores efectos colaterales.

Palabras clave: Hipertrigliceridemia, pancreatitis, insulina.

LOM12.-ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLICEMIA ALTERADA EN AYUNAS

Gustavo Hernández Sandoval, Dayana Coromoto Machado.

Servicio de Medicina Interna, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", San Francisco, Estado Zulia, Venezuela.

Autor de correspondencia: Gustavo Hernández. **Email:** docgysty69@gmail.com

Trabajo ganador del Premio Nacional "Dr. Eduardo Coll García".

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre índices antropométricos estimadores de adiposidad y glicemia alterada en ayunas (GAA).

Métodos: Estudio de tipo descriptivo-correlacional y de corte transversal con pacientes captados en la consulta de Alto Riesgo Metabólico y Estados Pre-Mórbidos así como entre los asistentes a las actividades de tamizaje. Se midieron las variables antropométricas peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CCi), circunferencia de cadera (CCa), índice cintura/cadera (ICC), índice cintura/altura (ICA) e índice adipositario visceral (IAV). Se determinaron los niveles séricos de glucosa en ayunas y perfil lipídico. Se realizó análisis estadístico de tipo correlación y modelos tipo curva ROC y área bajo la curva (ABC).

Resultados: Se encontró una prevalencia de sobrepeso de 35% y obesidad 54%, el fenotipo de obesidad androide correspondió al 63,75%. El 36,25% de la muestra presento GAA. El único índice antropométrico relacionado con GAA fue el IAV con una sensibilidad y especificidad cercanas al 80% en detectar GAA.

Conclusión: El IAV es una herramienta útil en la detección de anormalidades metabólicas asociadas a la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, índices antropométricos, glicemia alterada en ayunas, diabetes mellitus, índice adipositario visceral.

LOM13.- PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES FEMENINOS CON NÓDULOS TIROIDEOS

QUE ACUDIERON A LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS DURANTE EL AÑO 2015

Ricardo Mendoza G, María Rossomando D, Leopoldo Duarte.

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: María Rossomando. **Email:** mariatererosso51@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con patología nodular tiroidea, que acudieron a la consulta del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas en el año 2015.

Métodos: Estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. La muestra fue seleccionada del Universo de 354 historias clínicas de pacientes con nódulos, escogiéndose las 41 que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos obtenidos fueron analizados en forma descriptiva.

Resultados: La edad promedio de las pacientes fue 57,59 años. El 70,7% tenían Síndrome Metabólico, y el 41,5% tenían criterios según HOMA IR de resistencia a la insulina; la obesidad fue la característica metabólica más frecuente (68,3%). La prevalencia del bocio multinodular fue del 73,2% y la de los nódulos mayores a 1 cm fue del 63,4%; no se demostró correlación entre hiperinsulinismo medido por HOMA IR y el volumen y tamaño nodular. El 34,1% de las pacientes recibían tratamiento con levotiroxina, el 12,2% con metformina y el 22% con ambos medicamentos. Ello pudo influir en los resultados finales. El 31,7% no recibía ninguna medicación.

Conclusión: La patología nodular tiroidea es frecuente en pacientes femeninos con síndrome metabólico, principalmente en aquellas obesas.

Palabras clave: Nódulos tiroideos, hiperinsulinismo, HOMA-IR, obesidad, síndrome metabólico.

LOM14.-ÍNDICES DE OBESIDAD VISCERAL (LAP, VAI y BAI) COMO PREDICTORES EMERGENTES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ADULTOS VENEZOLANOS

Tanit Huerfano[1], Henri Pineda[1], Jorge Castro[1], Mary Lares[1,2], Ingrid Yépez[1], Sara Brito[1].

[1]Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo". [2]Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Tanit Huerfano. **Email:** tanitc_ccs@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y comparar la relación de los índices de adiposidad (LAP, VAI y BAI) con el riesgo cardiometabólico en pacientes sin (no-SM) y con síndrome metabólico (SM) en adultos venezolanos, asimismo explorar la viabilidad de estos índices en el cribado de SM en individuos con peso normal según IMC.

Métodos: Estudio retrospectivo de corte transversal, conformado por 332 individuos seleccionados en la consulta de Endocrinología del Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo". Se midió antropometría (IMC, CA) y parámetros bioquímicos (TG, HDL-colesterol) en ayunas y se estimaron los índices LAP, BAI y VAI. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos con y sin SM y enfermedad cardiovascular (ECV), siguiendo los criterios del ATPIII y TIMI-SCORE.

Resultados: El 73,17% de individuos fueron de sexo femenino y el 26,82% de masculino, con 123 (37,04%) sin SM (no-SM), 137 (41,27 %) con SM y 77 (21, 68%) con ECV. En el grupo sin SM se encontró: LAP (6,72-26,28); VAI (0,71-1,85); BAI (14,44-22,25); para el grupo con SM: LAP (42,09- 108,57); VAI (1,11-4,15); BAI (21,0-35,65), observándose diferencias significativas entre los grupos ($p<0,005$).

Conclusión: Los resultados obtenidos concuerdan con estudios realizados en diversas poblaciones y etnias (Asia, Medio Oriente y América Latina), indicando que el índice LAP, obtuvo mejor precisión para el despistaje de SM, independientemente del sexo e IMC, el índice VAI, fue mejor predictor de ECV, el BAI no fue un índice confiable para discriminar la presencia de SM.

Palabras clave: LAP, VAI, BAI Síndrome metabólico, ECV, Despistaje.

MATERNO FETAL (MF)

MF01.-PATOLOGÍA TIROIDEA AUTOINMUNE Y EMBARAZO. ¿ES UN FACTOR DETERMINANTE EN LAS COMPLICACIONES DEL BINOMIO MATERNO FETAL? CONSULTA DE TIROIDES Y EMBARAZO. "CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA". AÑO 2010-2016

Daimary Ocando, Isabella Feo La Cruz, Claudia Nieves, Kathuska Carreño, Nidia González, Abdel Samy.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela.

Autor de correspondencia: Isabella Feo La Cruz. **Email:** isabellafeo15@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune, y su asociación con complicaciones del binomio materno fetal. Consulta tiroides y embarazo. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) periodo 2010-2016.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y correlacional; la población la conformaron 225 pacientes embarazadas, que acudieron a la consulta de patología tiroidea y embarazo en la CHET, se seleccionó una muestra de 78 pacientes. Variables: Edad, niveles séricos de TSH, T4 libre, T3 libre, anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina), complicaciones materno fetales y comorbilidades asociadas.

Resultados: Edad promedio 30,39±8,83 años. Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos en el 36% de la muestra, siendo 54% Ac. antiperoxidasa aislados. En el grupo con anticuerpos antitiroideos positivos la prevalencia de disfunción tiroidea fue: hipotiroidismo 57%, hipertiroidismo 29%. En ambos grupos hubo complicaciones siendo en mayor porcentaje en el de anticuerpos positivos: restricción del crecimiento intrauterino 7%, oligoamnios

3,8%, amenaza de parto pretermino 2,5%, hipertensión arterial durante el embarazo 2,5%, muerte neonatal 1,2% entre otras. Las comorbilidades más frecuente: diabetes gestacional 12,8%, hipertensión arterial crónica 11,5%, síndrome antifosfolipido 5,1%. Al correlacionar las complicaciones materno-fetales con la presencia de anticuerpos positivos, no hubo relación estadísticamente significativa.

Conclusión: Al correlacionar las complicaciones durante la gestación y autoinmunidad tiroidea, no se obtuvo relación estadísticamente significativa, sin embargo en vista de ser un tema en estudio, no se descarta la misma, se sugiere seguir investigando con mayor número de población para dilucidar el papel de la autoinmunidad tiroidea durante la gestación y lo que puede acarrear para el binomio materno-fetal.

Palabras clave: Anticuerpos anti tiroglobulina y microsomales, embarazo, disfunción tiroidea.

NUTRICIÓN (N)

N01.- RELACIÓN DEL ESTRÉS ACADÉMICO Y LA ANSIEDAD CON EL RIESGO DE TRASTORNOS EN LA CONDUCTA ALIMENTARIA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD

Izamar Leal[1], Terry Guillen Márquez[1], Alba Salas[1], Idameri Loreto[1], Luis Acosta[2].

[1]Facultad de Farmacia, Universidad de los Andes. [2]Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Luis Acosta. **Email:** laan1586@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación del estrés académico y la ansiedad con el riesgo de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en estudiantes universitarios de ciencias de la salud.

Materiales y Métodos: Estudio clínico-epidemiológico observacional y transversa. Se incluyeron 873 estudiantes universitarios, con edades entre 17 y 25 años. Se utilizaron cuestionarios que valoraron el estrés académico, niveles de ansiedad general (Ansilet), riesgo de TCA (EAT-26) y la percepción de la imagen corporal. Además se realizó antropometría: peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

Resultados: Se encontró una prevalencia alta de riesgo de TCA, de 12,1% del total de la población, el género femenino fue significativamente mayor respecto al masculino; dentro de este grupo, un 68,9% presentó distorsión de la imagen corporal. El 53,3% de los estudiantes presentaban altos niveles de estrés académico, hubo asociación significativa entre el alto estrés académico y el riesgo de TCA (OR=1,83; IC95% 1,19-2,80). Un 48,1% de los alumnos presentaban niveles elevados de ansiedad, con una asociación significativa entre ansiedad elevada y el riesgo de TCA (OR=1,84; IC95% 1,21-2,78). El Estrés académico y la ansiedad se correlacionaron de forma positiva con el riesgo de TCA, con diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión: Existe una correlación positiva del estrés académico y la ansiedad con el riesgo de TCA en estudiantes universitarios de ciencias de la salud, donde las estudiantes del sexo femenino presentaron mayor prevalencia e intensidad de estrés, ansiedad y riesgo de TCA.

Palabras clave: Trastornos de la conducta alimentaria, estrés académico, ansiedad.

NEUROENDOCRINOLOGÍA (NE)

NE01.-MACROADENOMA HIPOFISIARIO: ACROMEGALIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Carmen Licon, Yisel González, Rosanny Delgado, Andrea Carvajal.

Hospital Militar "Cnel. Elbano Paredes Vivas" Maracay-Aragua.Venezuela.

Autor de correspondencia: Carmen Licon. **Email:** celeli21@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso de acromegalia por macroadenoma hipofisiario, por ser una condición esporádica, trae complicaciones a los pacientes y amerita diagnóstico precoz.

Caso clínico: Paciente femenina de 39 años de edad quien acude por amenorrea y edema en miembros superiores e inferiores, manifiesta haber acudido a diferentes especialidades sin diagnóstico preciso. Antecedentes positivos: Quirúrgico por hipertrofia de cornete y desviación del tabique nasal, ciclos mestruales irregulares, amenorrea hace 1 año, no gestas e hiperprolactinemia en tratamiento con cabergolina 0,5 mg semanal. Funcional: Refiere aumento de talla de calzado. Examen físico: TA: 110/70,mmhg, peso: 78 kg, talla: 1,66 m, IMC: 28,3 kg/m^2, FC: 66, FV: 17 RPM, edema facial, rasgos acromegaloides, cuello: tiroides aumentada de tamaño de manera difusa, miembros: edema que no deja fovea en manos, brazos y pies. Paraclínicos: 8/9/16 prolactina 87 ng/dl , 30/09/16 glucemia 92mg/dl , insulina basal 24 UI/L HOMA IR 5,5, FSH 9,7 mUI/ml, LH 3,6 mUI/ml, estradiol 976 pg/ml; Ecosonograma tiroideo 21/11/16 bocio difuso, TSH 1 mU/L, t4 libre 1,3 ng/dl, t3 libre 3,21ng/dl, 15/12/16 GH basal 2,22 ng/ml y post carga 37ng/ml. RMN sellar 9/12/16 reporta LOE 3,6x3,0 cm, eleva el diafragma sellar, con moderada compresión de las estructuras vasculares y de los senos cavernosos. 07/1/17 IGF-1: 1.198,1 ng/ml, cortisol 7,6 ng/ml, ecosonograma abdominal, pélvico, ecocardiograma y campimetría sin alteraciones.

Conclusión: En casos de amenorrea e hiperprolactinemia debe sospecharse cualquier tipo de adenoma hipofisiario y no retardar tanto el diagnóstico como el tratamiento.

Palabras clave: Macroadenoma hipofisiario, acromegalia, hiperprolactinemia.

NE02.- CORDOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ricardo Mendoza, María T Rossomando, Irene Stulin, Faezal Mehetau.

Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: María T Rossomando. **Email:** mariateresaross@gmail.com,

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso clínico sobre cordoma, masa parasellar poco frecuente con alta tasa de recurrencia y mortalidad, que puede ser confundido con un adenoma hipofisario.

Caso clínico: Paciente femenino de 53 años de edad, quién inicia enfermedad actual en Diciembre 2009 caracterizada por visión doble y mareos episódicos, evidenciándose diplopía horizontal con parálisis del VI nervio craneal derecho. El 21/12/09: RM silla turca: "LOE de hipófisis, de intensidad de señal heterogénea, midiendo aprox 3,2 x 3 cm. Se extiende hacia la región supraselar y las regiones del seno cavernoso en forma bilateral. Discreto compromiso del quiasma el cual se encuentra levemente desplazado en sentido superior". El 29/01/10: cirugía hipofisaria endonasal transesfenoidal (#1). Del 5/05/10 al 11/06/10 recibe radioterapia externa. El 16/9/14 se realiza cirugía hipofisaria endonasal transesfenoidal (#2). El 26/01/15: Craneotomía (#1). Reevaluación de biopsia del 13/08/15: carcinoma de hipófisis. Presenta clínica de hemianopsia bitemporal, ptosis palpebral izquierda, exotropia OI, endotropía OD y panhipotituitarismo. Recibe tratamiento con: TRH, Cabergolina, Octreótide. 13/08/15 Acude al servicio de Endocrinología Hospital Vargas de Caracas, se mantiene tratamiento, se solicita revisión de biopsias por anatomía patológica que concluye cordoma tipo condroide. Se referiere para NC especialista en base de cráneo por compresión de vías ópticas. El 9/12/15 se realiza resección de condroma clival por craneotomía pterional izquierda (#2). La biopsia por congelación reporta Cordoma. Tumor residual en el clivus, con extensión a la cisterna prepontina. Referida para terapia con protones (residuos de cordoma clival).

Conclusión: Los cordomas deben ser diagnosticados y tratados prontamente por su recurrencia y curso agresivo, rápidamente progresivo.

Palabras clave: Cordoma, clivus, condroide, recurrencia, prontoterapia.

NE03.-DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CONGÉNITA DE ORIGEN AUTOSÓMICA RECESIVA LIGADA A MUTACION DEL GEN CODIFICANTE DE LOS CANALES DE AGUA DE TIPO AQUAPORINA 2 (AQP2). A PROPÓSITO DE UN CASO

Arnaldo Acosta Garabán[1], Oriana Calles Coello[1], Mariela Paoli[1], Francisco Cammarata[2].

[1]Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. [2]Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Arnaldo costa Garabán. **Email:** acosta_gara@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir el caso inusual de paciente con diabetes insípida nefrogénica congénita de origen autosómico recesivo ligada a mutación del gen codificante de los canales de agua de tipo acuoporina 2.

Caso clínico: Lactante mayor femenina evaluada en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes el 30 de octubre del 2015 por presentar polidipsia, poliuria, hipercalciuria e intolerancia a la lactosa. Es valorada interdisciplinariamente por los servicios de Pediatría, Nefrología, Gastroenterología y Endocrinología Pediátrica. Producto de unión no consanguínea. Paciente quien fue sometida a prueba con desmopresina en 3 oportunidades. En la primera prueba presenta disminución de la diuresis e ingesta de agua, con resultados de laboratorio no concluyentes. Segunda prueba muestra resultados similares a la primera, permaneciendo poliúrica. Tercera prueba presenta igualmente química no concluyente, siendo manejada como síndrome poliúrico en estudio. El Tamizaje Genético Baby Screen, Análisis molecular del gen *AQP2*, evidenció mutación en el exón 1 c.106C>T; p.Gln36* + c.340G>A; pGly114Arg (heterocigoto compuesto). No se encontró mutación en AVPR2 en Xq28. Estudio realizado en el laboratorio de genética molecular del Hospital de Cruces, Baracaldo, España.

Conclusión: La diabetes insípida nefrogénica congénita se caracteriza por una resistencia del túbulo colector renal a la acción de la hormona antidiurética, responsable de una poliuria importante con disminución de la osmolaridad urinaria (osmolaridad < 250 mOsm/kg de agua) que no se modifica con la hormona antidiurética sintética. Esta alteración genética es infrecuente y precoz, por lo que debe ser diagnosticada para brindar oportuno asesoramiento genético familiar.

Palabras clave: Diabetes insípida, congénita, autosómica recesiva, acuoporina tipo 2.

NE04.-ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Henri Pineda, Eduardo Carrillo, Jorge Castro, Mary Lares, Ingrid Yépez, Tanit Huérfano, Sara Brito.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Henri Pineda. **Email:** docrahem87unefm@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir la relación de la aterosclerosis subclínica y el riesgo cardiovascular con el déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos.

Métodos: Estudio no experimental de corte transversal. Se conformaron dos grupos con 14 pacientes con déficit de hormona de crecimiento (CDHC) y sin DHC (SDHC). Se determinó: grosor de íntima media carotidea (GIMC), índice tobillo brazo (ITB), perfil lipídico, glucemia basal y 2 horas postprandial, hemoglobina glucosilada (HbA1c), insulina basal y postprandial, proteína C reactiva, fibrinógeno, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y los índices HOMA y productos de acumulación lipídica (PAL).

Resultados: Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos CDHC contra SDHC, para GIMC (0,90 ± 0,11 vs 0,69 ± 0,08), IMC (22,48 ± 3,89 vs 25,57 ± 3,37), HbA1c (5,09 ± 0,36 vs 6,00 ± 0,44), IGF-1 (243,71 ± 75,79 vs 90,64 ± 43,79), Colesterol (145,64 ± 69 vs 233,00 ± 57,69), y PAL (17,00 ± 14,3 vs 39,65 ± 28,41).

Conclusión: Los resultados obtenidos demostraron la presencia de aterosclerosis subclínica en todos los individuos del grupo CDHC, donde un 64% presentaron síndrome metabólico, hechos que nos indica la importancia de evaluar de manera integral a los pacientes con DHC por su creciente relación con la salud cardiometabólica.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular (ECV), grosor de íntima media carotídea (GIMC), déficit de hormona de crecimiento (DHC).

PARATIROIDES Y HUESO (PH)

PH01.- OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN EL HOMBRE. INCIDENCIA Y RELACIÓN CON NIVELES DE TESTOSTERONA

José Terán Dávila, Freddy Febres Balestrini.

Instituto Médico del Hombre "Dr. José Terán Dávila", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: José Terán Dávila. **Email:** catireteran@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer la incidencia de osteopenia y osteoporosis en hombres de 30 a 80 años de edad y su relación con los niveles de testosterona total.

Métodos: Estudio transversal, retrospectivo y observacional. Población conformada por 3471 hombres entre 30 y 80 años, que acudieron al Instituto Médico del Hombre "Dr. José Terán Dávila" en Caracas, Venezuela entre 2013 y 2016. La presencia de osteopenia y osteoporosis entre variables nominales se evaluaron con prueba de chi-cuadrado de Pearson. Comparación de testosterona y densidad mineral ósea en columna vertebral y cadera se evaluó con análisis de varianza de una vía.

Resultados: En columna vertebral se observó aumento de osteopenia desde 16% en el grupo de 30 a 40 años hasta 19,9% en el de 71 a 80 años, en tanto que la osteoporosis fue de 4,2% hasta 6,2%. En la cadera se observó aumento de la osteopenia desde 16% en el grupo de 30 a 40 años hasta 39,8% en el de 71 a 80 años, en tanto que la osteoporosis progresó de 1,3% hasta 8,7%. La media y desviación estándar de la concentración de testosterona fue disminuyendo desde 5,80 ng/ml en el grupo de 30 a 40 años hasta 3,7 ng/ml en el grupo de 71 a 80 años.

Conclusión: Se demuestra aumento progresivo de osteopenia y osteoporosis en columna vertebral y en cadera en hombres desde los 30 hasta los 80 años de edad y disminución progresiva de testosterona en las mismas edades.

Palabras clave: Osteopenia, osteoporosis, testosterona, hipogonadismo.

PH02.-HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ACOMPAÑADO DE HIPERCALCEMIA SEVERA Y LESIONES ÓSEAS EN MUJER JOVEN

Y. Gonzalez[1], F. Marin[2], Y. Linares[3], L. Figueroa[3].

[1]Centro Profesional del Norte, Maracay, Venezuela. [2]Hospital Militar Cnel Elbano Paredes Vivas, Maracay, Venezuela. [3]Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Yisel González. **Email:** venezolana12345@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso de hiperparatiroidismo primario, con hipercalcemia severa y lesiones óseas en mujer joven.

Caso Clínico: Femenina de 30 años quien presenta posterior a traumatismo de rodilla izquierda, aumento de volumen y dolor que limitaba la marcha. Al mes, dolor intenso que impedía la marcha, asociándose cansancio, pérdida de peso, mialgia, depresión, dolor en arcos intercostales, esternón, estreñimiento y oligomenorrea. Antecedentes personales: arenilla renal hace 7 años. Examen físico: TA: 110/60 mmHg, FC: 110 lpm. En silla de ruedas, malas condiciones generales. No tumoraciones en maxilares. Tiroides palpable con nódulo en polo inferior derecho insinuado sobre esternón de aproximadamente 2cm, indoloro, consistencia blanda. Aumento de volumen

con calor local en área tibial, muslo y rodilla izquierda. Tumoración sacra redondeada, caliente no dolorosa. Dolor a la palpación de arcos costales inferiores y esternón sin evidencia de lesiones. PTH: 5973 pg/ml, Ca corregido: 15,8 mg/dl, Calcio iónico 10,8 mg/dl, Fósforo: 2,9 mg/dl. Rx y RMN de Rodilla y Pelvis: imágenes líticas (rodilla, tibia y fémur izquierdo) y tumoración en psoas derecho. Ultrasonido de cuello: imagen sólida, 2 cm de diámetro paratraqueal inferior derecha sugestiva de paratiroides. Biopsia de lesión en fosa iliaca derecha: tumor pardo. Tratamiento: Acido Zoledrónico, con disminución de los valores de calcio. Se indicó paratiroidectomia derecha. Biopsia: adenoma paratiroideo; inmunohistoquimica: adenoma de paratiroides. Evolución: normalización de calcio, fósforo y PTH.

Conclusión: El hiperparatiroidismo primario frecuentemente afecta a mujeres postmenopáusicas y generalmente cursa con hipercalcemia leve, sin lesiones líticas, pero esta entidad debe plantearse también en otros grupos etarios con hipercalcemia severa y lesiones óseas.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia severa, lesiones óseas líticas, mujer joven.

PH03.-OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES DESDE LA INFANCIA EN PACIENTE CON ANEMIA DE DIAMOND BLACKFAN. DIFICULTADES TERAPÉUTICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Tibisay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli, Yajaira Briceño.

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

Autor de correspondencia: Tibisay Miranda. **Email:** tibym16@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir caso de paciente con osteoporosis secundaria al uso crónico de glucocorticoides por Anemia de Diamond Blackfan y sus dificultades terapéuticas.

Caso clínico: Femenina de 22 años de edad, quien 15 días después de su nacimiento presentó marcada palidez cutáneo-mucosa, hemoglobina de 3,4 gr/dL, ameritando transfusiones de concentrados globulares; se le diagnosticó eritroblastopenia congénita (Anemia de Diamond Blackfan). Ha requerido tratamiento continuo con glucocorticoides. A los 10 años presentó fractura en húmero y clavícula izquierda posterior a traumatismo de bajo impacto, agregándose fracturas de otros huesos, por lo que es evaluada por el Servicio de Endocrinología. Menarquia a los 13 años, el sangrado menstrual aumentó la necesidad de transfusiones; amenorrea desde los 19 años. Desarrolló Diabetes Mellitus. Examen físico actual: Peso: 34300 Kg. Talla: 143 cm, IMC: 16 Kg/m^2. Palidez cutáneo mucosa evidente, hipertricosis generalizada moderada. Paraclínicos: DMO: T-score < -3,5 tanto en fémur como cadera. Riesgo de fractura: 18,7 veces en relación con población general. Se concluye en osteoporosis severa. Se indicó alendronato semanal.

Conclusiones: La anemia de Diamond Blackfan es una patología infrecuente que cursa, entre otras complicaciones, con osteoporosis secundaria a uso crónico de glucocorticoides. En este caso la desmineralización ósea se ve agravada por la falta de estrógenos. En la actualidad la paciente no puede beneficiarse de terapia estrogénica como protector óseo en vista de que los sangrados menstruales acentúan la anemia. Estas circunstancias constituyen un reto para el médico que debe velar por una adecuada densidad mineral ósea en estos pacientes desde la infancia.

Palabras clave: Anemia Diamond Blackfan, glucocorticoides, osteoporosis, amenorrea.

PH04.-OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y TERAPIAS EMERGENTES

Ronald Serrano Uribe[1], Francisco Cammarata-Scalisi[2], Yajaira Briceño[1], Gustavo Adolfo Hernández[1].

[1]Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. [2]Unidad de Genética Médica, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ronald Serrano Uribe. **Email:** rounnald@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Revisar las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la osteogénesis imperfecta tipo 1 con énfasis en opciones terapéuticas farmacológicas emergentes, a propósito de un caso.

Métodos: Se reporta el caso de una paciente femenina de 4 años de edad con antecedentes familiares en el linaje paterno de osteogénesis imperfecta tipo 1. Producto de tercera gesta, obtenida por cesárea segmentaria a las 37 semanas en donde se evidenciaron escleróticas azules. Presentó adecuada progresión de talla, con déficit ponderal discreto, dentición normal y desarrollo psicomotor acorde a su edad. A la edad de 16 meses posterior a caída de su propia altura presenta fractura en región frontal, así mismo, a los 2 años de edad, fractura en antebrazo izquierdo. En evaluaciones subsiguientes se observó leve deformidad en genus valgus que no limita la deambulación. En la analítica destaca calcio sérico 9,2 mg/dL, fósforo 5,2 mg/dL, fostatasa alcalina 590 U/l, PTH 15,7 pg/mL. Densitometría ósea reporta Z-score de 0,5 en columna lumbar y Z-score 1,5 en cuerpo entero, compatible con masa ósea adecuada para edad cronológica. Edad ósea (evaluada a través de rayos x de mano izquierda) también acorde a su edad cronológica. Se inició tratamiento con bifosfonatos (ácido zolendrónico 0,05 mg/kg en infusión, de forma semestral) sin nuevos episodios de fracturas. El Servicio de Genética confirmó mutación en el gen COL1A1 compatible con osteogénesis imperfecta tipo I.

Conclusión: Se reportan diversas terapias emergentes actualmente ensayadas en modelos experimentales, promisorias en el tratamiento de éste cuadro tan incapacitante.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, terapia anti resortiva.

SUPRARRENAL Y CORTICOSTEROIDES (SC)

SC01.-NEUROBLASTOMA ADRENAL EN UN ADULTO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Roa Carina, Fung Liliana, Torres Liliana, Núñez Marina.

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

Autor de correspondencia: Liliana Fung. **Email:** lilianafungv@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación de neuroblastoma adrenal en un adulto, debido a su baja frecuencia clínica.

Caso clínico: Masculino de 24 años, sin antecedentes patológicos, refiere inicio de enfermedad actual en diciembre

de 2014, caracterizado por dolor en flanco y región lumbar izquierda, moderada intensidad y fiebre; realizan TC de abdomen, con evidencia de LOE suprarrenal izquierdo de 11x9x8 cm; realizan drenaje percutáneo obteniéndose contenido hemático, no hubo crecimiento bacteriano y biopsia reportó hematoma adrenal y focos de necrosis. Recibió antibióticoterapia y egresa afebril. En enero de 2015, en control de TC de abdomen se observa misma lesión que mide 12,8x12,5x11 cm. Se asocia pérdida de peso, hiporexia, palpitaciones, fiebre, exacerbación del dolor abdominal. Lo ingresan en abril de 2015, catecolaminas y metanefrinas urinarias normales. Se plantea adrenalectomía, realizándose solo biopsia en cuña debido a lesión irresecable; biopsia reportó tumor maligno indiferenciado de células redondas e inmunohistoquímica: Neuroblastoma. Posterior a cirugía el paciente presenta depresión, negación a la ingesta de alimentos, intolerancia a la vía oral, falleciendo a los 8 días.

Conclusión: El neuroblastoma es un tumor maligno derivado de las células de la cresta neural que afecta a niños < 5 años en 90% de los casos, siendo extremadamente raros en adultos, con un curso agresivo, peor pronóstico y supervivencia global < 5% en este grupo. En consecuencia, datos clínicos sobre la presentación, algoritmo diagnóstico y tratamiento en pacientes adultos son escasos, y se considera adecuada, una combinación de cirugía, quimioterapia adyuvante y radioterapia local.

Palabras clave: Neuroblastoma adrenal, tumor maligno extracraneal, sistema nervioso simpático, células de la cresta neural.

SC02.-CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y NIVELES HORMONALES EN LOS PACIENTES CON TUMORES SUPRARRENALES

Thamara Ortiz, Cristil Ochoa, Ángela Farías, María Esperanza Velásquez, Marvelys Pérez.

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de niños "JM. de los Ríos", Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Thamara Ortiz. **Email:** rhami676@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Establecer características epidemiológicas, clínicas y niveles hormonales en pacientes con diagnóstico de tumor de glándula suprarrenal evaluados en el Servicio de Endocrinología del Hospital "J.M de los Ríos" durante el periodo 2000-2015.

Métodos: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, transversal. La muestra estuvo representada por 14 pacientes. Se excluyeron pacientes con otro tipo de tumor retroperitoneal o con diagnóstico y tratamiento realizado en otra institución.

Resultados: De los 14 pacientes, 43% presentaron carcinoma corticosuprarrenal, 21,5% feocromocitoma, 14,2 % adenomas corticales, 14,2% otro tipo de tumor (quiste, neuroganglioma) y 7,1% no clasificados. El género femenino fue predominante. Se evidenció una distribución bimodal en grupos etarios de lactantes y escolares tanto en los carcinomas suprarrenales como en los feocromocitomas, (p>0,05). El signo más frecuente en los carcinomas corticosuprarrenales fue la virilización y en los feocromocitomas la hipertensión arterial. En los pacientes con carcinomas corticosuprarrenales se obtuvo una media del cortisol am sérico de 58,30 µg/dL, cortisol pm sérico de 87,33 µg/dL, cortisol libre urinario de 590,30 µg/24 horas, testosterona total de 512,30 ng/dL, 17OHP de 600,17 ng/dL, androstenediona de 1041 ng/dL, DHEA de 2211 ng/dL y DHEAS de 1041 µg/dL.

Conclusión: En este estudio, el carcinoma cortisuprarenal fue el tumor más frecuente, seguido del feocromocitoma; hubo predominio del sexo femenino, con una distribución bimodal en lactantes y escolares. La virilización fue el

signo clínico más relevante en los pacientes con carcinoma corticosuprarrenal y la hipertensión en los pacientes con feocromocitoma.

Palabras clave: Tumor suprarrenal, niños, feocromocitoma, carcinoma suprarrenal.

TIROIDES (T)

T01.-A PROPÓSITO DE UN CASO: COMA MIXEDEMATOSO

Daniela Dugarte, Marilaura Godoy, Ricardo Torres.

Centro Hospitalario Guayana, San Félix, Estado Bolívar, Venezuela.

Autor de correspondencia: Daniela Dugarte. **Email:** daanieladugarte@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Reconocer tanto los síntomas y signos más frecuentes: hipotermia, alteraciones de la conciencia, como los hallazgos de laboratorio más resaltantes: hiponatremia, hipoxemia, hipercapnia, alteraciones hemoquímicas, aumento de la tirotropina, disminución de hormonas tiroideas, para realizar un diagnóstico precoz y mejorar la morbimortalidad de esta entidad, asegurando entonces, un manejo oportuno en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con monitorización, medidas de soporte cardiorespiratorias, corrección de hipotensión y de trastornos electrolíticos.

Caso clínico: Se presenta el caso de una paciente femenina de 67 años con diagnóstico de hipotiroidismo tratado irregularmente que acude a urgencias por presentar deterioro franco del estado de la consciencia, debilidad generalizada, disnea, mixedema y edema en miembros inferiores, datos clínicos característicos de este padecimiento. La literatura menciona que los factores de mal pronóstico son hipotensión, bradicardia, hipotermia, hipoglicemia, hiponatremia, características clínicas y paraclínicas que esta paciente presentó, por lo que ingresa a UCI. Afortunadamente respondió satisfactoriamente a la sustitución hormonal, glucocorticoides, y antibióticos de amplio espectro evolucionando hacia la mejoría, haciendo posible su egreso en condiciones estables de UCI.

Conclusión: Se requiere un alto índice de sospecha y apoyo multidisciplinario, para realizar un buen abordaje de estos pacientes, con el fin de limitar daños y mejorar el pronóstico, el cual depende de la demora en el inicio del tratamiento, la edad, y las comorbilidades asociadas.

Palabras clave: Coma mixedematoso, hipotiroidismo.

T02.-TUMOR EN PÁNCREAS Y TIROIDES COMO PRESENTACIÓN METASTÁSICA DE CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Oriana Calles Coello, Arnaldo Acosta Garabán, Mariela Paoli.

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

Autor de correspondencia: Oriana Calles. **Email:** orianaca15@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir el caso inusual de paciente con carcinoma renal de células claras, con metástasis a páncreas y tiroides, que inicialmente se diagnosticaron como entidades aisladas.

Caso clínico: Paciente femenina de 63 años, con enfermedad actual en febrero de 2016, caracterizada por dolor en hipocondrio derecho, fuerte intensidad, permanente, sin acalmia, quien es evaluada por el servicio de cirugía. Por hallazgos en TC de abdomen de tumoraciones en cuerpo de páncreas de 6x4 cm y peripancreática de 1x1,5 cm, realizan pancreatectomía corpocaudal. La biopsia reporta tumor de células de islotes de páncreas, con células claras. La paciente 27 años antes tuvo como antecedente carcinoma renal de células claras, y hace 4 años, carcinoma insular de tiroides pobremente diferenciado, con abundantes células claras.

Conclusión: El carcinoma renal de células claras constituye una neoplasia rara, los sitios de invasión más frecuentes se localizan en pulmón, hígado y cerebro, menos frecuente en piel, tiroides y páncreas, reflejando un desafío en el diagnóstico diferencial de enfermedad tumoral aislada o metastásica.

Palabras clave: Carcinoma renal de células claras, tumor de páncreas de células claras, carcinoma de tiroides pobremente diferenciado.

T03.-CARCINOMA ESCAMOSO PRIMARIO DE TIROIDES: A PROPÓSITO DE UN CASO

Soraya González, Evelyn Hernández, María Agostini, Alfonsina Carrasco.

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Soraya González. **Email:** sorayaagc@gmail.com

Trabajo ganador del Premio de la Sociedad Venezolana de Endocrinología al Mejor Caso Clínico.

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación y evolución clínica de un paciente con carcinoma escamoso primario de tiroides, por su baja frecuencia.

Caso clínico: Femenino de 38 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, inicia enfermedad actual en Junio de 2016, caracterizado por aumento de volumen en región cervical anterior, de aparición brusca, concomitante disnea, disfonía y disfagia. Acude a Servicio de Endocrinología HUC, donde se evalúa, realizando ultrasonido tiroideo: glándula heterogénea en toda su extensión, hipoecoica con contornos irregulares y extensión a tejidos blandos adyacentes, con adenopatías en zonas II, III, IV y V bilaterales. Por progresión de síntomas compresivos la paciente es intervenida por ORL, realizan traqueostomía mas toma de biopsia de lóbulo derecho, reportando: carcinoma poco diferenciado. Inmunohistoquímica: carcinoma de células escamosas poco diferenciado. Noviembre 2016: Tiroidectomía total con resección parcial del tumor por compromiso de carótida primitiva y esófago cervical más vaciamiento radical bilateral. Inicia radioterapia, cumpliéndose 22 sesiones de 200 cGy, no pudiendo completarse por cuadro agudo caracterizado por infección respiratoria e inestabilidad hemodinámica, falleciendo en Enero de 2017 por taponamiento cardiaco paraneoplásico.

Conclusión: El carcinoma escamoso primario de tiroides es una entidad rara, representando <1% de todos los carcinomas tiroideos, siendo reportado hasta la fecha aproximadamente 150 casos en todo el mundo, sin casos

reportados en nuestro país. Tiene una sobrevida promedio de 6 meses, de progresión locorregional agresiva. En vista de su baja incidencia no existen protocolos de tratamiento establecidos, siendo la cirugía más radioquimioterapia el tratamiento más empleado.

Palabras clave: Carcinoma escamoso primario de tiroides.

T04.-CARCINOMA PAPILAR VARIEDAD "WARTHIN LIKE". ENTRE LO RARO Y LO DESCONOCIDO. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Rosa Elena Jaramillo, Grace Socorro, Cira De Freitas, Argimiro Rodríguez.

Unidad de Mastología y Atención Integral de la Mujer (LUMAIM). Barcelona, Anzoátegui, Venezuela.

Autor de correspondencia: Rosa Elena Jaramillo. **Email:** rosaelenaj22@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso clínico de una variedad infrecuente del cáncer papilar de tiroides (CPT) denominado CPT variedad "Warthin-Like" (CPWL).

Caso clínico: Femenino de 56 años de edad quien consultó Endocrinólogo para control de patología tiroidea. Antecedentes: hipotiroidismo diagnosticado a los 30 años. HTAS e historia familiar de bocio (Padre, abuela y tías paternas). Al examen físico presentaba NTI en polo inferior de aproximadamente 2 cm, aumentado de consistencia, fijo, sin adenomegalias cervicales. Laboratorio: TSH, T4L, T3L: 2,53 mUI/ml, 1,14 ng/dl y 3,01 pg/ml respectivamente. Anticuerpos antiperoxidasa: 1050 UI/ml y antitiroglobulinicos: 15 U/ml. Ecografía: imagen sólida en LTI de 1,5x0,65x0,85cm, bordes irregulares, hipoecoica con calcificaciones intranodulares. La citología tiroidea reportó CPT, categoría 6, maligno (Bethesda 2009). Se practicó tiroidectomía total sin complicaciones y la biopsia definitiva describió CPWL (NTI) no encapsulado de 1,8x1,5x2cm y tiroiditis de Hashimoto (TH). Inmunohistoquímica positiva para Tiroglobulina, TTF1, citoqueratina7, Ki67, vimentina, Pax8. Recibió 100 mCI de Iodo 131, medicada actualmente con Levotiroxina sódica 175 µ/día. Después de 4 años de seguimiento está libre de enfermedad neoplásica tiroidea.

Conclusión: El CPWL es una variedad infrecuente y poco conocida del CPT descrita en 1995 por Apel y col, más frecuente en sexo femenino, edad promedio 51 años, asociado a TH (87% de los casos) con menos de 100 casos publicados en la literatura. Su nombre es debido a la similitud morfológica con el tumor de Warthin de las glándulas salivales. El diagnóstico es esencialmente histológico y su manejo igual al CPT clásico con pronóstico favorable.

Palabras clave: Carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar variedad "Warthin Like", nódulo tiroideo, tiroiditis de Hashimoto.

T05.-CÁNCER PAPILAR: ¿ENEMIGO OCULTO CON ALTA PREVALENCIA?

Gabriela García, Nidia González, Claudia Nieves, Samy Abdel, Isabella Feo La Cruz.

Servicio de Endocrinología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET), Valencia, Carabobo, Venezuela.

Autor de correspondencia: Gabriela García. **Email:** syrigabriela@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación clínica y paraclínicas de los pacientes con cáncer papilar que acudieron al Servicio de Endocrinología en la CHET durante Enero 2015- Diciembre 2016.

Metodología: Estudio de tipo descriptivo, observacional, prospectivo, constituido por una población de 172 pacientes con patología nodular, con una muestra intencional de 20 pacientes, con diagnóstico establecido de cáncer papilar Datos obtenidos a través de las siguientes variables, historia clínica completa, registro de los controles perfil tiroideo, características ecográficas, resultado de PAAF y registro de la biopsia definitiva.

Resultados: El 100% perteneció al sexo femenino con una edad promedio de 44,2±13 años, presentándose en un 50% como un hallazgo casual, con rango de normofunción del 70%. Características ecográficas: nódulos únicos (65%), sólidos (80%); vascularizados (45%) calcificaciones (35%); 1 a 2cm (60%), borde definido (80%) presencia de ganglios 20%. Resultados de la PAAF según sistema de clasificación Bethesda, 30% categoría V, 25%, categoría III, 15% categorías IV y VI, 10% categoría I y 5% categoría II. Biopsia definitiva, cáncer papilar variante clásica en un 55%; variante folicular 15%; variante esclerosante 5%.

Conclusión: El cáncer papilar se evidenció con una prevalencia de 11,63% en pacientes de sexo femenino, entre 30 a 50 años, clínicamente asintomáticos, con características ecográficas de malignidad y PAAF indeterminada. Con variante clásica predominante.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides, cáncer papilar.

T06.-VASCULITIS ANCA POSITIVO ASOCIADO AL USO DE METIMAZOL, Y HEPATITIS INMUNOALÉRGICA ASOCIADO AL USO DE PROPILTIOURACILO, EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES Y POSTERIOR HALLAZGO INCIDENTAL DE MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES. A PROPÓSITO DE UN CASO

Mónica De Canha Da Silva, Carlos Prosperi Manuitt, Faezal Mehetau.

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

Autor de correspondencia: Mónica De Canha Da Silva. **Email:** mdecanha@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: La vasculitis ANCA positivo por metimazol y hepatitis inmunoalérgica por propiltiouracilo, son efectos adversos infrecuentes, así como carcinoma papilar de tiroides en enfermedad de Graves. Se presenta caso.

Caso clínico: Femenino de 22 años con antecedente de síndrome antifosfolípido y diagnóstico de Enfermedad de Graves en el 2012, recibiendo propranolol y metimazol 120 mg/día; en noviembre del 2014 consultó por síntomas

de hipofunción tiroidea, bradicardia, proptosis, bocio grado III, lesiones purpúricas palpables y dolorosas en miembro inferior y glúteo izquierdo. TSH: 66,1 mUI/L, T3L:1,11 pg/ml y T4L: 0,35 ng/dl; se omitió metimazol, evidenciándose mejoría y se solicitó ANCA mieloperoxidasa y biopsia de lesiones cutáneas. En enero 2015, clínica y bioquímica de hiperfunción. Ultrasonido tiroideo: glándula aumentada de volumen, hipervascularizada y nódulo sólido de 6,6 mm en LD con vascularidad central. Sin disponibilidad de propiltiouracilo, se reinició metimazol 20 mg/día. Acudió a otro centro donde indicaron propiltiouracilo 1000 mg/día. Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica. Permaneció en hiperfunción tiroidea con elevación de bilirrubina total a expensa de la directa, se disminuyó la dosis de propiltiouracilo y se asoció glucocorticoides con normalización de perfil hepático. Al lograr eufunción, se realizó tiroidectomía total, cuya biopsia reportó microcarcinoma papilar 0,8 cm en LD. ANCA-MPO positivo (3+).

Conclusión: La vasculitis ANCA positivo asociada a tionamidas constituye un efecto adverso mayor poco frecuente con metimazol, así como la hepatitis inmunoalérgica por propiltiouracilo. El carcinoma papilar de tiroides es el más frecuente en enfermedad de Graves con hallazgo incidental en el examen patológico postoperatorio.

Palabras clave: Vasculitis ANCA-positivo, Hepatitis inmunoalérgica, Microcarcinoma papilar de tiroides.

T07.-CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE NIÑOS "J. M. DE LOS RÍOS".

Berlis González, Marvelys Pérez, Marlyn Figueroa, María E. Velásquez, Ángela Farías, Yaiferlis Laguado.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños "J.M. De Los Ríos". Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: Berlis González. **Email:** bmilenis@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características epidemiológicas, clínicas, procedimientos diagnósticos, terapéuticos, y seguimiento de pacientes con Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT) que consultaron en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "J. M de los Ríos".

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de 12 pacientes con CPT, periodo: 2000-2015.

Resultados: Edad al diagnóstico: 10,7 + 3,8 años, 66,6% del sexo femenino y 33,3% masculino. Sin factores de riesgos, asintomáticos, eutiroideos. Once pacientes presentaron nódulos tiroideos (10 únicos, 1 multinodular; 5 además con adenopatía cervical), y uno exclusivamente con adenopatía cervical. Tamaño promedio de los nódulos: 3,1 cm. Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos a 8 pacientes (4 benigna, 1 indeterminada y 3 malignas), y solo biopsia ganglionar a 2 (CPT). Seis pacientes fueron a quirófano por criterios anatomopatológicos y el resto por características clínicas y ecográficas sospechosas. Se les practicó tiroidectomía total, en 8 casos además disección ganglionar, en su mayoría parcial. Diez pacientes recibieron tratamiento con I131 por enfermedad residual. Tuvieron remisión: 6; recurrencia: 1; desconocidos: 5.

Conclusión: El CPT se presentó con más frecuencia en adolescentes femeninas en pubertad, como un nódulo tiroideo único. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento deben estar a cargo de un equipo multidisciplinario, especializado y experimentado, con el fin de disminuir la frecuencia de enfermedad residual y recurrente que

obliguen a innecesarias evaluaciones y tratamientos. El manejo de esta patología sigue siendo difícil y controversial, requiriéndose más estudios en pacientes pediátricos que permitan aclarar interrogantes y unificar criterios.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, experiencia en niños.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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